

# Pomoćne tvari s poznatim učinkom u dermalnim proizvodima

---

**Knezović, Josipa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:779920>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Josipa Knezović**

**Pomoćne tvari s poznatim učinkom u dermalnim  
proizvodima**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Kozmetologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

*Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu, savjetima, velikodušnoj pomoći i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojim prijateljima i kolegama koji su me podržavali i bili uz mene tijekom godina studiranja. Učinili ste ovo iskustvo posebnim i nezaboravnim!*

*Hvala mojoj obitelji, mom bratu i mojoj sestri na podršci. Značila mi je i više nego što možete zamisliti.*

*I za kraj najveće HVALA mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i strpljenju. Hvala vam za svako „možeš ti to“, kao odgovor na moje „ne mogu“. Dijelili ste sa mnom suze i smijeh i zahvaljujući vama danas sam tu gdje jesam.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	11
3. MATERIJALI I METODE .....	12
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	13
4.1. Lanolin.....	13
4.2. Izopropilni miristat .....	15
4.3. Propilenglikol.....	16
4.4. Stearilni alkanoati .....	18
4.5. Cetilni alkohol.....	20
4.6. Benzalkonijev klorid .....	22
4.7. Klorokrezol .....	24
4.8. Parabeni .....	25
5. ZAKLJUČAK.....	30
6. LITERATURA .....	31
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	37
7.1. Sažetak.....	37
7.2. Summary .....	38

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

## 1. UVOD

Primjena pripravaka za kožu u kozmetičke svrhe ili u svrhu liječenja površinskih oštećenja kože seže u davnu prošlost, sve do drevnog Egipta (oko 1550 godine pr. Krista). Medicinski dokument iz tog razdoblja, Papyrus Ebers, sadrži opisano više od 800 recepata i oko 700 lijekova od kojih se dio odnosi na liječenje i zaštitu kože (Pastore i sur., 2015).

Lijekove koje primjenjujemo na kožu dijelimo na topikalne i transdermalne pripravke. Transdermalne pripravke koristimo kada želimo da lijek ima sistemsko djelovanje, a koža je samo put primjene lijeka. Topikalni pripravci imaju lokalno djelovanje (sa minimalnim sistemskim učinkom) na površini kože, a koriste se za liječenje različitih dermatoloških oboljenja (Brown i sur., 2006).

Pomoćne tvari čine 90% sadržaja dermalnog lijeka i imaju ulogu otapala, nosača djelatne tvari, antioksidansa, konzervansa itd. Najčešće korištena otapala su voda, propilenglikol, polietilenglikol i alkoholi (Abrantes i sur., 2016; Chang i sur., 2013). Humektansi su pomoćne tvari koje sprječavaju gubitak vlage, a u dermalnim lijekovima koriste se sorbitol, glicerol i propilenglikol. S obzirom na to da brojni dermalni farmaceutski proizvodi sadrže visok udio vode, kako bi se spriječila oksidativna razgradnja i mikrobiološka kontaminacija takvim proizvodima se dodaju antioksidansi i konzervansi. Ulogu konzervansa imaju najčešće benzilni alkohol i parabeni, a kao antioksidansi koriste se butilirani hidroksianisol i butilirani hidroksitoluen. U svrhu održavanja ispravne pH vrijednosti dermalnim lijekovima se dodaju i puferi poput limunske kiseline i natrij hidroksida (Chang i sur., 2013).

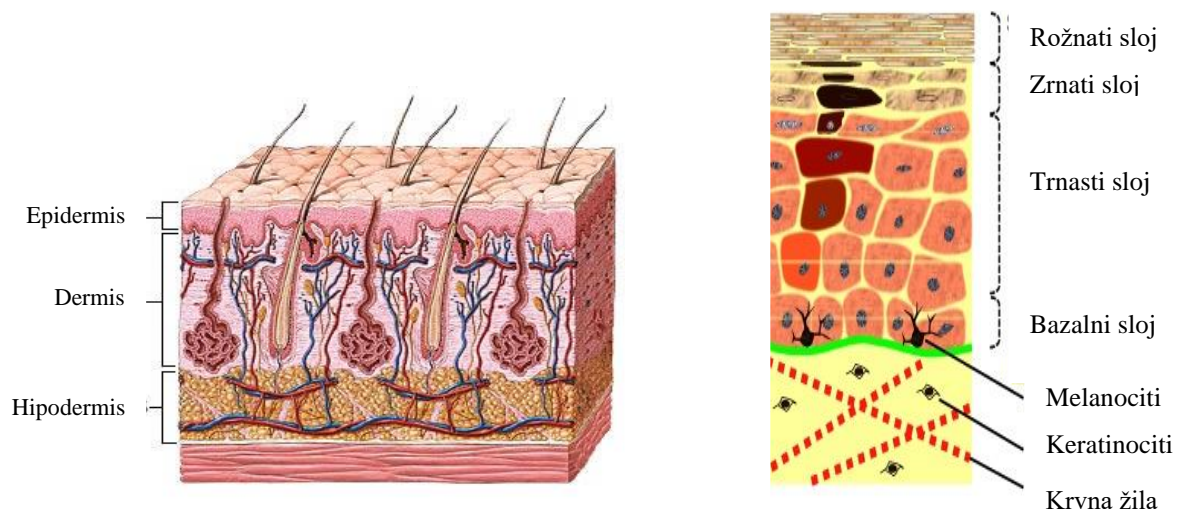
Primjenom lijekova na kožu izbjegava se metabolizam prvog prolaza kroz jetru, povećava se suradljivost pacijenta i osigurava djelovanje lijeka na mjestu oštećenja. S obzirom na to da je kod primjene dermalnih lijekova potrebno prevladavanje barijere rožnatog sloja, pravilan odabir farmaceutskog oblika, uz pravilan odabir djelatne tvari u prikladnoj koncentraciji ključno je za dobivanje željenog terapijskog učinka (Wohlrab, 2014; Thanh-Nga, 2013).

Razvoj lijekova za dermalnu primjenu u posljednjih 60 godina sve više napreduje te se puno više zna o djelovanju lijeka na kožu kao i o utjecaju farmaceutskog oblika na djelotvornost primjene, sigurnost i obim isporuke na mjesto djelovanja (Muggleston i sur., 2012). Prednost, koju predstavlja topikalna primjena lijeka kod kožnih promjena, jest smanjenje sistemskih nuspojava u odnosu na oralnu primjenu lijeka kao i mogućnost postizanja visokih koncentracija lijeka na mjestu primjene. Ono što je i dalje problem kod ovakve primjene jest određivanje i kontroliranje određene koncentracije lijeka u različitim

slojevima kože (Pradeike i sur., 2009). Djelotvornost topikalnih pripravaka uvelike ovisi o njihovoj penetraciji pa proizvođači lijekova za dermalnu primjenu moraju dobro poznavati strukturu i funkciju kože kako bi mogli razviti lijekove koji djeluju na kožu (Boer i sur., 2006; Moser i sur., 2001).

Koža je najveći organ ljudskog tijela koji služi kao zaštita od vanjskih utjecaja. Predstavlja prvu liniju zaštite od ulaska mikroorganizama u naš organizam, sudjeluje u metaboličkim procesima organizma te ima termoregulacijsku ulogu (Boer i sur., 2006). S površinom od 1,5 to 2m<sup>2</sup>, debljinom od 0,5 mm građena je od nekoliko slojeva: epidermis, dermis i hipodermis (Pastore i sur., 2015).

### STRUKTURA EPIDERMISA



Slika 1: Struktura kože (prilagođeno prema Motoyama i Kihara, 2017)

Epidermis je građen od 5 slojeva od kojih svaki predstavlja različite stupnjeve diferencijacije keratinocita. Odijeljen od dermisa bazalnom membranom, bazalni sloj (*Stratum basale*) najdublji je sloj građen od stanica koje se mitotički dijele. Zatim slijede trnasti sloj (*Stratum spinosum*), zrnati sloj (*Stratum granulosum*), svijetli sloj (*Stratum lucidum*) te rožnati sloj (*Stratum corneum*) koji predstavlja vanjski sloj epidermisa građen od mrtvih stanica ispunjenih keratinom. Za vrijeme migracije stanice sazrijevaju i prolaze kroz niz promjena (keratinizacija) te od metabolički aktivnih stanica dobivamo funkcionalno mrtve stanice (korneocite) uklopljene u lipidni međustanični matriks u vanjskom dijelu epidermisa (*Stratum*

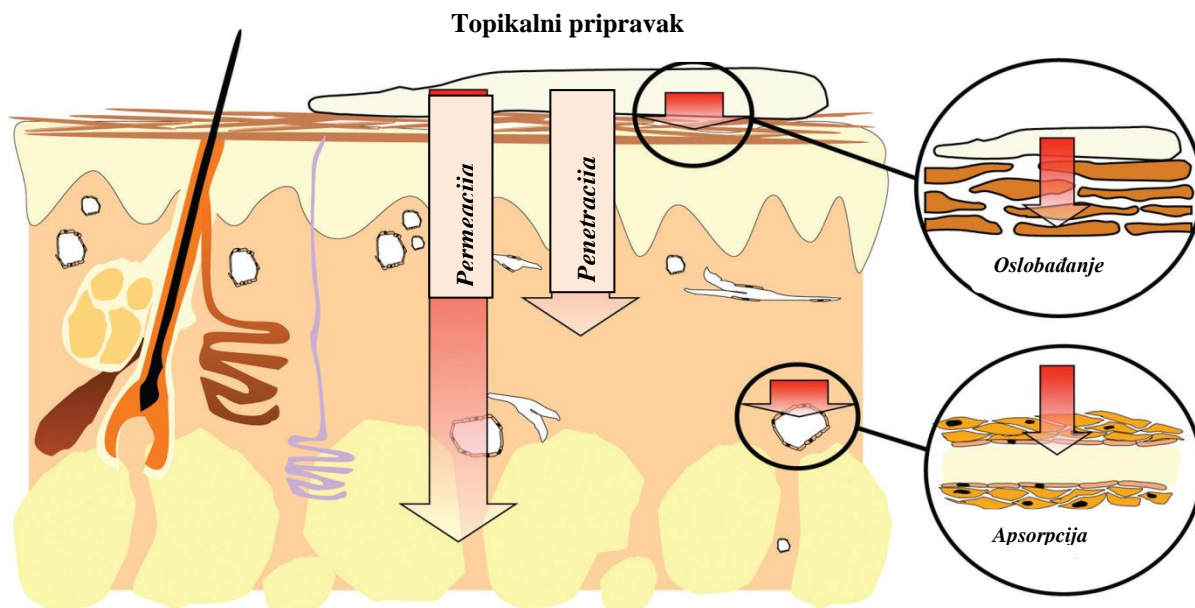
*corneum*). U procesu poznatom kao deskvamacija korneociti se stalno zamjenjuju kako se kontinuirano ljušte s površine kože (Moser i sur., 2001).

Za razliku od epidermisa, dermis je građen od papilarnog i retikularnog sloja te je dobro prokrvljen i sadrži folikule dlaka, žlijezde lojnice i znojnice. Papilarni sloj predstavlja rahlo vezivno tkivo građeno od kolagena i elastina, finih elastičnih vlakana. Za razliku od njega retikularni sloj sadrži gusto vezivno tkivo izgrađeno od malo stanica (fibroblasti), ali i mnogo vlakana poput kolagena i elastina.

Hipodermis, potkožno masno tkivo, građen je uglavnom od masnih stanica udruženih u lobule (jastučice) i krvnih žila. Tehnički nije dio kože i služi za pohranu energije.

Lijekovi za dermalnu primjenu postoje u različitim farmaceutskim oblicima, a najčešće se koriste polučvrsti farmaceutski oblici: masti, gelovi i kreme. Takvi lijekovi mogu biti dizajnirani da djelatna tvar ima djelovanje ograničeno na površinu kože ili može prodrijeti u dublje slojeve, ovisno o formulaciji pripravka i željenom mjestu djelovanja (Chang i sur., 2013).

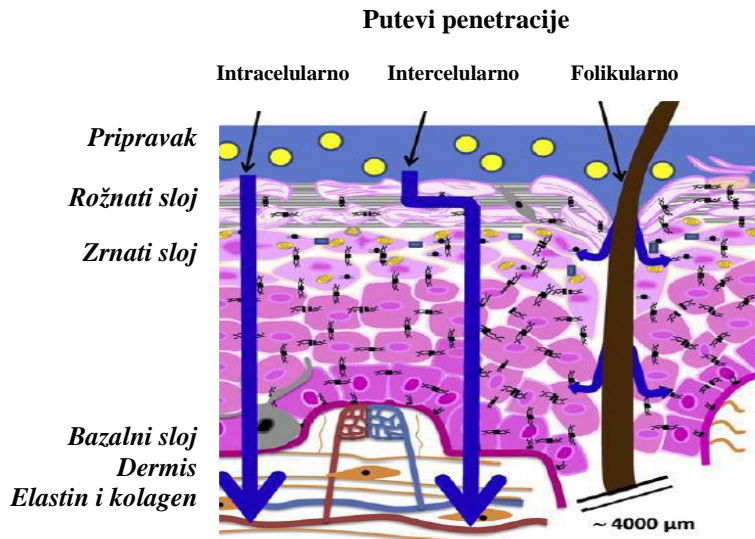
Većina lijekova za dermalnu primjenu ima lokalno djelovanje s primjenom na površinu kože. Da bi takvi lijekovi imali terapijski učinak djelatna tvar se nakon primjene treba osloboditi iz pripravka i samo oslobođena količina djelatne tvari može biti dermalno raspoloživa. Količina djelatne tvari koja će se osloboditi ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima djelatne tvari (hidrofilnost/lipofilnost, veličina molekule, kompatibilnost s međustaničnim lipidima), formulaciji pripravka i svojstvima kože koja variraju inter- i intraindividualno. Nakon oslobađanja djelatne tvari slijedi njezin prijenos ili u rožnati sloj (penetracija) ili do dubljih slojeva kože, dermis i dio hipodermisa (permeacija) ili apsorpcija-prijenos djelatne tvari u krvne žile i limfu (Wohlrab, 2016).



Slika 2: Prijenos djelatne tvari nakon primjene pripravka na kožu (prilagođeno prema Wohlrab, 2016)

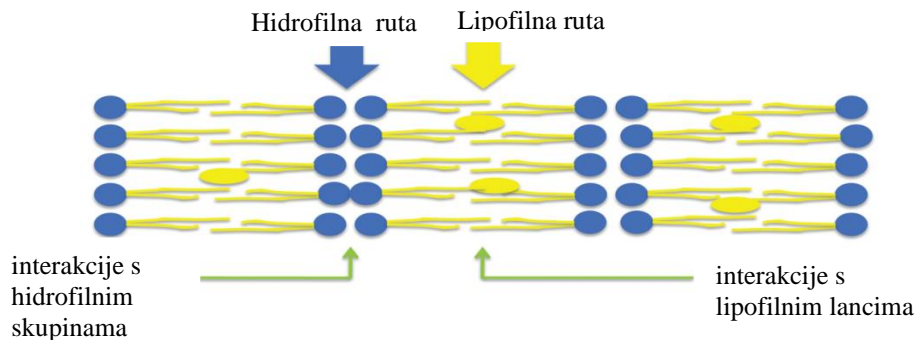
Proces prijenosa djelatne tvari odvija se na različite načine: transepidermalno (kroz intaktni epidermis), transfolikularno (uz folikul dlake) i transglandularno (kroz žlijezde znojnice). Transglandularni i transfolikularni način nemaju velik utjecaj na prolazak lijeka kroz kožu jer folikuli dlake i žlijezde znojnice čine samo 0,1% kože. Međutim mogu biti važni kao način prolaska sastavnica s visokom molekulskom masom kao što su nanočestice. Postoje i 2 načina prolaska transdermalnim putem: intracelularno, kroz korneocite ili intercelularno, između korneocita (Moser i sur., 2001).





Slika 3: Načela prijenosa djelatne tvari kroz kožu (prilagođeno prema Lohani i sur., 2014)

Sami intercelularni put ima svoju hidrofilnu i lipofilnu rutu. Hidrofilna ruta upotrebljava hidrofilne "glave" ceramida i interakciju s molekulama vode za difuziju dok lipofilna koristi fleksibilne lipofilne lance ceramida za penetraciju (Wohlrab, 2016).



Slika 4: Shematski prikaz važnih intercelularnih puteva difuzije kroz rožnati sloj (prilagođeno prema Wohlrab, 2016)

Permeaciju djelatne tvari kroz rožnati sloj pasivnom difuzijom opisuje Fickov prvi zakon difuzije prema kojem je fluks djelatne tvari ( $J$ ) proporcionalan umnošku koeficijenta raspodjele djelatne tvari između rožnatog sloja i podloge ( $P$ ), koeficijentu difuzije djelatne tvari u rožnatom sloju ( $D$ ) i koncentracijskom gradijentu djelatne tvari ( $\Delta c$ ), a obrnuto proporcionalan debljini rožnatog sloja:

$$J = \frac{P \times D \times \Delta c}{h}$$

S obzirom na jednadžbu vidljivo je da se fluks djelatne tvari može povećati na različite načine: povećanjem koeficijenta raspodjele ( $P$ ) ili povećanjem koeficijenta difuzije ( $D$ ) ili djelatne tvari u podlozi. Navedeni parametri ovise o međudjelovanjima između djelatne tvari i kože, podloge i kože te podloge i djelatne tvari (Karadzovska i sur., 2013).

Koeficijent permeabilnosti je najčešće korišten parametar za predviđanje permeacije djelatne tvari:

$$k_p = \frac{P \times D}{h}$$

$K_p$  je koeficijent permeabilnosti ( $\text{cm s}^{-1}$ ),  $P$  je koeficijent raspodjele djelatne tvari između kože i podloge, a  $D$  koeficijent difuzije djelatne tvari (Karadzovska i sur., 2013).

Ako se želi povećati koeficijent raspodjele između djelatne tvari i rožnatog sloja u svrhu povećanja fluksa djelatne tvari, potrebno je imati takav dermalni proizvod u kojem djelatna tvar mora imati topljivost približnu maksimalnoj topljivosti, ali njezina topljivost u podlozi mora biti znatno manja od topljivosti u rožnatom sloju. Topljivost u rožnatom sloju možemo povećati tako da u podlogu dodamo tvari koje će smanjiti topljivost djelatne tvari u samoj podlozi i samim time povećati topljivost u rožnatom sloju kože (Wiechers i sur., 2014).

Koeficijent difuzije djelatne tvari u rožnatom sloju može se povećati dodatkom pojačivača prijenosa djelatne tvari čija je uloga prodiranje u rožnati sloj kože i mijenjanje značajki rožnatog sloja. Mijenjajući organizaciju međustaničnog lipidnog matriksa i slabeći kodezmosome pojačivači poboljšavaju difuziju djelatne tvari. Njihov učinak znatno ovisi o podlozi kozmetičkog pripravka. Koji pojačivač ćemo odabrati uvelike ovisi i o svrsi formulacije. Broj i kemijska raznolikost pojačivača koje upotrebljavamo u transdermalnim pripravcima je znatno veća od one za topikalne pripravke. Idealan pojačivač bi trebao biti netoksičan, farmakološki inertan, ne bi trebao izazivati iritaciju kože i njegov učinak na kožu bi trebao biti reverzibilan. Primjeri pojačivača su: alkoholi (kratkolančani i dugolančani), amidi (ciklički amidi), esteri (masne kiseline), glikoli itd. (Lane, 2013).

Način na koji možemo povećati koncentracijski gradijent, a samim time i fluks djelatne tvari je koristeći nanokristale. Oni su dokazali da tijekom oralne primjene u probavnom sustavu uzrokuju povećanu adhezivnost, penetraciju i permeaciju djelatne tvari. Istraživanja za

dermalne pripravke su započela s retinom, apigeninom i hesperidinom, slabo topljivim antioksidansima koji su formulirani kao nanosuspenzije za primjenu u zaštitnim i proizvodima protiv starenja. Način djelovanja nanokristala u U/V kremama jest da povećaju zasićenost slabo topljive djelatne tvari u vodi što uzrokuje povećanje koncentracijskog gradijenta i samim time povećanu penetraciju (Shegokar i Müller, 2010).

Općenito, farmaceutski oblici lijekova za dermalnu primjenu se mogu podijeliti u 3 skupine (Brown i sur., 2012):

- a) tekući oblici (emulzije, suspenzije, sprejevi i otopine),
- b) polučvrsti oblici (kreme, masti, gelovi i pjene),
- c) čvrsti oblici (prašci i flasteri).

Prilikom odabira farmaceutskog oblika u obzir se uzima bolest koju je potrebno liječiti (indikacija), mjesto primjene, fizikalno-kemijska svojstva djelatne tvari (pH, molekulska masa, stabilnost) i svojstva pripravka. U obzir moramo uzeti i topljivost djelatne tvari te kompatibilnost. Bez adekvatne topljivosti ne možemo postići ciljanu koncentraciju djelatne tvari u pripravku, a kompatibilnost (između djelatne i pomoćnih tvari) može imati utjecaj na oslobađanje i terapijski učinak djelatne tvari te stabilnost pripravka (Wohlarb, 2016; Brown i sur., 2012).

**Kreme** su homogeni višefazni pripravci koji se sastoje od vodene i lipofilne faze. Kao polučvrsti pripravci sastavljeni su od pomoćnih tvari koje služe za formiranje polučvrste strukture (najčešće cetilni alkohol, stearilni alkohol ili njihova kombinacija) i dodatnih pomoćnih tvari kao što su konzervansi (najčešće benzilni alkohol), emolijensi (lanolin, glicerol) i antioksidansi koje dodajemo ovisno o željenim svojstvima lijeka. Imaju mekanu i lako mazivu konzistenciju koja sadrži jednu ili više djelatnih tvari otopljenih ili dispergiranih u odgovarajućoj podlozi, a formulirane su kao U/V ili V/U emulzije. Prema Ph.Eur. monografiji 1032 kreme se dijele na lipofilne i hidrofilne. Lipofilne kreme sadrže lipofilnu kontinuiranu fazu koja sadržava V/U emulgatore kao što su lanolinski alkoholesteri sorbitana i monogliceridi kod kojih je vodena faza dispergirana u uljnoj. Za razliku od njih, hidrofilne kreme imaju kontinuiranu hidrofilnu fazu koja sadrži U/V emulgatore poput sulfata masnih kiselina, polisorbata i estera masnih kiselina kod kojih je uljna faza dispergirana u vodenoj (Starčević, 2018; Zadro, 2017).

**Masti** su polučvrsti pripravci koji sadrže jednofaznu podlogu u kojoj su otopljene ili dispergirane djelatne tvari. Postižu dulji kontakt lijeka s kožom ili sluznicom u odnosu na kreme, a djeluju i kao okluzivno sredstvo. Prema Ph.Eur. monografiji 0132 masti mogu biti: hidrofobne, hidrofilne i emulgirajuće. Hidrofobne masti mogu apsorbirati malu količinu vode, a kao podlogu uglavnom koriste parafine, biljna ulja, životinjsku mast, sintetske gliceride, voskove i tekuće polialkilsiloksane. Hidrofilne masti mogu sadržavati određenu količinu vode, a sastavljene su od podloga koje se miješaju s vodom kao što su tekući ili čvrsti makrogol. Emulgirajuće masti mogu apsorbirati veću količinu vode od hidrofobnih te tako, ovisno o prirodi emulgatora, tvore U/V ili V/U emulzije. Podloge koje se upotrebljavaju su iste kao i kod hidrofobnih masti. Koju podlogu ćemo koristiti prilikom izrade masti ovisi o mjestu djelovanja, svojstvima djelatne tvari i o roku valjanosti lijeka (Starčević, 2018; Zadro, 2017).

**Gelovi** su polučvrsti pripravci koji se sastoje od tekućina geliranih pomoću odgovarajućeg sredstva za geliranje. Prema Ph.Eur. monografiji 0132 gelove dijelimo na hidrofilne (hidrogelovi, kao otapalo koriste vodu) i lipofilne (organogelovi, koriste organsko otapalo). Hidrogelovi su pripravci čija se podloga sastoji od vode, glicerola ili propilenglikola geliranih s pogodnim gelirajućim sredstvima poput škroba, derivata celuloze, karbomera ili aluminijeva magnezijeva silikata. Mogu se formirati stvarajući kemijske ili fizičke veze koje daju stabilnost. Fizičke veze uključuju Van der Waalsove interakcije ili H-veze i takvi hidrogelovi su poznati kao "reverzibilni". S druge strane kemijski hidrogelovi nastaju stvaranjem kovalentnih veza i oni su "ireverzibilni". Oslobođanje djelatne tvari iz hidrogelova se može odviti ili kemijskom stimulacijom (gelovi nabubre kao odgovor na vanjski utjecaj pH ili temperature zbog čega dolazi do otvaranja pora i oslobađanja djelatne tvari) ili difuzijom koja je regulirana kretanjem kroz polimerni matriks ili erozijom hidrogela. Lipofilni gelovi su, prema Ph.Eur. monografiji 0132, pripravci čije se podloge uglavnom sastoje od tekućeg parafina s polietilenom ili masnih ulja geliranih s koloidnim silicijevim dioksidom ili aluminijevim ili cinkovim sapunima. Njihova struktura je slična hidrogelovima sa slabim Van der Waalsovima interakcijama i H-vezama. Zbog svoje lipofilnosti ovi gelovi povećavaju permeabilnost lijeka kroz SC (Rehman i Zulfakar, 2013; Zadro, 2017; Starčević, 2018).

**Pjena** je skup plinovitih jedinki razdvojenih tankim slojem tekućine nastao slaganjem mjehura koji daje disperziju s velikim obujamskim udjelom plina dispergiranog u tekućini. Mjehur, raspona veličine 0,1 do 0,3 mm, predstavlja obujam plina zatvorenog u tanku

ovojnicu tekućine. Pjene, koje su termodinamički i mehanički nestabilni sustavi, se mogu podijeliti u 2 skupine: tekuće i čvrste. Ako tekuća faza pjene pređe u gel ili u čvrstu fazu nakon stvaranja pjene onda se radi o čvrstoj pjeni. Prednost pjene u odnosu na neke druge topikalne pripravke poput masti i krema jest da ne izazivaju osjećaj ljepljivosti te se dobro apsorbiraju u kožu bez ostavljanja masnog traga (Starčević, 2018; Zadro, 2017).

**Emulzije** su heterogeni sustavi sastavljeni od barem dviju tekućih faza koje se međusobno ne miješaju, od kojih jedna tekućina predstavlja disperznu fazu koja je u obliku kapi dispergirana u drugoj tekućini tj. disperznom sredstvu. Ovisno o konzistenciji, emulzije mogu biti u rasponu od tekućih (losioni) do polučvrstih (kreme) oblika. S obzirom na to je li uljna faza dispergirana u tekućoj ili tekuća u uljnoj razlikujemo U/V i V/U emulzije. Koji tip emulzije je formiran primarno ovisi o emulgatoru, tvari koja služi kao stabilizator emulzije, a koja je izražena putem hidrofilno-lipofilnog omjera (HLB). Postoje različite vrste emulgatora poput polimera, proteina, fino usitnjenih krutih čestica, a svima im je zajedničko da sprječavaju spajanje kapljica disperzne faze u veće kapljice i tako stabiliziraju emulziju (Starčević, 2018; Zadro, 2017; Otto i sur., 2009).

**Suspenzije za kožu** su disperzijski sustavi sastavljeni od netopljive krute tvari kao disperzne faze koja je raspršena u tekućem disperzijskom sredstvu. S obzirom na veličinu čestica disperzne faze možemo ih podijeliti na koloidne suspenzije (veličina manja od 1  $\mu\text{m}$ ) i grube suspenzije (veličina čestica veća od 1  $\mu\text{m}$ ) (Starčević, 2018; Zadro, 2017).

**Sprejevi za kožu** su pripravci koji se formiraju od kapljica otopine koja sadrži otopljenu djelatnu tvar. Prolaskom otopine kroz posebno dizajnirani sklop mlaznica formiraju se kapljice koje sadrže otopljenu djelatnu tvar. Na taj način se svakim potiskom osigurava oslobađanje određene količine otopine tj. određene količine djelatne tvari (Starčević, 2018; Zadro, 2017).

**Otopine za kožu** su tekući pripravci koji sadrže jednu ili više otopljenih djelatnih tvari. Najčešće su to vodeni tekući pripravci, ali kao otapalo u otopinama za kožu mogu se koristiti i druga otapala kao što su alkoholi ili polioli. S obzirom na količinu otopljene tvari pri sobnoj temperaturi takve otopine mogu biti nezasićene, zasićene i prezasićene. Otopine lijekova su najčešće nezasićene jer kod zasićenih i prezasićenih može doći do predoziranja s obzirom da postoji mogućnost variranja količine otopljene tvari ovisno o temperaturi (Starčević, 2018; Zadro, 2017).

**Prašci** su, prema Ph.Eur. monografija 0132, pripravci koji se sastoje od čvrstih, slobodnih, suhih čestica različitog stupnja usitnjenja. Mogu sadržavati jednu ili više djelatnih tvari, s ili bez pomoćnih tvari. Dolaze u obliku jednodozirnih ili višedozirnih spremnika bez prisutnih onečišćenja, a oni koji se koriste uza otvorene rane moraju biti i sterilni. U RH je odobren samo jedan prašak, Tyrosur 1 mg/g prašak za kožu (Starčević, 2018; Zadro, 2017).

**Flasteri** su, prema Ph.Eur. monografija 0132, elastični ljekoviti pripravci koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari. Adhezivni sloj, koji sadrži djelatnu tvar nanese u ujednačenom sloju na prikladnu podlogu od prirodnih ili sintetskih materijala, je prekriven odgovarajućom zaštitnom folijom koja se uklanja neposredno prije primjene. Kada se nanese na suhu i neoštećenu kožu transdermalni flaster čvrsto prianja i skida se bez uzrokovanja iritacije ili oštećenja kože (Starčević, 2018; Zadro, 2017).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Topikalni pripravci su lijekovi s lokalnim djelovanjem, zadržavaju se u strukturi kože (u epidermisu ili dermisu) i koriste se za liječenje različitih dermatoloških oboljenja. Svaki dermalni pripravak uz djelatnu tvar ima i pomoćne tvari koje se biraju s obzirom na željeni učinak dermalnog pripravka. Pomoćne tvari mogu imati ulogu: otapala, nosača djelatne tvari, sredstva za vlaženje (humektansi), emolijensa, konzervansa, antioksidansa itd.

Cilj ovog rada je upoznati se s dermalnim pripravcima i njihovim djelovanjem na kožu, pobliže se upoznati s pomoćnim tvarima, njihovim djelovanjem i potencijalno štetnim učincima na kožu.

### 3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade ovog diplomskog rada pretraživala se literatura na temelju teme istraživanja, predmeta istraživanja, autorima i časopisu. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu rada korištene su *on-line* baze podataka (PubMed, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode i Google pretraživač).

Literatura iz područja problematike diplomskog rada proučavana je korištenjem sljedećih ključnih riječi: *dermal application, lanoline, isopropyl myristate, propylene glycol, benzalkonium chloride, cetostearyl alcohol, parabens, chlorocrezol, stearyl alkanoates*. Pri pretraživanju literature traženi su odgovori na specifična pitanja vezana uz područje istraživanja diplomskog rada. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima. Istraživana su područja koja se odnose na dermalne pripravke i pomoćne tvari pri čemu je odabrano ono bitno za istraživanje ovog rada.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1.Lanolin

Lanolin je smeđe-žuta, masna tvar neugodna mirisa. Jedan od najstarijih emulgatora koji se koriste u farmaciji za izradu dermokozmetičkih proizvoda. Još je u staroj Grčkoj liječnik i farmakolog Pedanius Dioscorides u svoju enciklopediju *De Materia Medica* (50-70AD) koja predstavlja farmakopeju onoga doba korištenu oko 1500 godina, uvrstio lanolin ([www.lanco.com.uy](http://www.lanco.com.uy))

Lanolin se dobiva iz izlučevine lojnih žlijezda ovce. Čišćenjem vune s vrućom vodom, centrifugiranjem i dodatnim pročišćavanjem iz vune jedne ovce je moguće dobiti oko 200-300 ml lanolina. U Ph. Eur. lanolin je naveden pod nazivom *Adeps Lanae* što je pogrešno jer lanolin nije mast (triglicerid). Njegov sastav varira s obzirom na vrstu, starost, podrijetlo i mjesto uzgoja ovce. Lanolin je emulgator s dobrim adhezivnim svojstvima, a građen je od lanolinskih alkohola, lanolinskih kiselina te kolesterola i lanosterola (Fransen i sur., 2017).

Tekući lanolin je viskozna tekućina zlatne boje koja zadržava emolijentna svojstva lanolina, ali je manje ljepljiva. Nema miris ni okus, ne izaziva iritacije kože i prikladan je za upotrebu u uljima za kupanje, kremama i losionima ([www.lanolin.de](http://www.lanolin.de)).

Tekući lanolin kao i lanolin mogu se na različite načine modificirati i tako poboljšati svojstva lanolina i istovremeno ukloniti nedostatke. Postupci kemijske modifikacije su (Schlossman i McCarthy, 1978):

1. Hidrogenacija koja poboljšava stabilnost lanolina i topljivost u mineralnim uljima. Lanolin zadržava svoja adhezivna i emolijentna svojstva, ali je bez okusa i bezbojan. Zbog povećane hidrofilnosti pridonosi povećanoj stabilnosti krema i losiona.
2. Acetilacija s acetatnim anhidridom pridonosi povećanju hidrofobnosti lanolina zbog povećanog sadržaja estera. Koristi se u kremama za zaštitu od sunčevog zračenja i proizvodima za bebe jer pridonosi njihovoj vodootpornosti.
3. Etoksilacijom lanolin postaje bolje topljiv u vodi, ali mu zato slabe emolijentna svojstva. Takva modifikacija se upotrebljava kao solubilizator u parfemima i kremama za zaštitu od sunčevog zračenja.
4. Transesterifikacijom lanolina poboljšava se njegova topljivost i razmazivost, a smanjuje se ljepljivost.
5. Hidrolizom lanolina dobivamo lanolinske kiseline i alkohole. Alkoholi su dobri V/U emulgatori. Mogu se modificirati različitim procesima pri čemu se može utjecati na

emulgatorska, solubilizacijska i emolijentna svojstva te na smanjenje ljepljivosti. Koriste se kao emulgatori u kozmetičkim proizvodima pri čemu imaju hidratantni učinak.

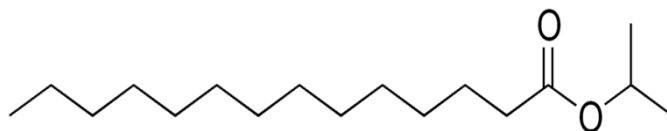
Lanolin se danas koristi u kozmetičkim proizvodima za njegu suhe i oštećene kože zbog sposobnosti penetracije u duboke slojeve epidermisa. Koristi se i u kremama za njegu suhih i osjetljivih bradavica dojilja. Unatoč raznolikoj primjeni, već dugi niz godina se vode rasprave o ulozi lanolina i njegovih derivata u alergijskom kontaktnom dermatitisu. Ispitivanja na lanolinsku alergiju provode se s flasterima još od 1969. godine, a kao najvjerojatniji alergen navodi se produkt hidrolize lanolina, lanolinski alkohol (Miest i sur., 2013). Danas se za ispitivanja koriste flasteri koji sadrže lanolinski alkohol (30% u vazelinu) i Amerchol™ L-101 (50% u vazelinu) jer je utvrđeno da sama prisutnost lanolinskog alkohola nije dovoljna za utvrđivanje alergije na lanolin (Fransen i sur., 2017). U istraživanju je utvrđeno da na pozitivan rezultat testa utječe starost lanolina, tj. prisutnost produkata oksidacije zbog starosti jer pacijenti koji su imali pozitivnu reakciju na lanolin koji je stajao nekoliko godina nisu imali pozitivnu reakciju na lanolinski alkohol drugog proizvođača koji je nabavljen neposredno prije provođenja ispitivanja (Miest i sur., 2013).

Unatoč sumnjama u alergijske reakcije uzrokovane lanolinom on je i dalje ključni sastojak većine topikalnih pripravaka, a na tržištu možemo naći proizvode na kojima je naglašeno da su bez lanolina kako bi ih mogli koristiti osobe alergične na lanolin ili njegove derivate.

## 4.2. Izopropilni miristat

Izopropilni miristat je bezmirisna prozirna tekućina. U dermokozmetičkim proizvodima često se koristi kao zamjena za prirodna ulja zbog emolijentnih svojstava i dobrog prodiranja kroz kožu (Tong i sur., 2017).

Izopropilni miristat je ester građen od izopropilnog alkohola (2-propanol) i miristinske kiseline.



Slika 5: Strukturni prikaz izopropilnog miristata (www.avenalab.com)

Klasični način sinteze izopropilnog miristata je uz pomoć kemijskog katalizatora pri visokoj temperaturi. Kao katalizatori se koriste *p*-toluen sulfonska ili sumporna kiselina. Unatoč jakoj katalitičkoj aktivnosti takva homogena kataliza ima i svoje nedostatke jer uzrokuje koroziju opreme i zagađuje okoliš. Zbog toga se započelo s heterogenom katalizom koja ne uzrokuje koroziju, ali se reakcija ne smije provoditi pri visokim temperaturama zbog slabije termalne stabilnosti katalizatora (Zhou i sur., 2015). Danas se sve češće koristi kataliza posredovana enzimom (lipazom). Kao najprikladniji enzim za takvu sintezu navodi se Novozym 435 iz gljivice *Candida antarctica* (Rajeshkumar i sur., 2015).

Upotreba izopropilnog miristata je raznolika. Koristi se u kremama za zaštitu od sunčevog zračenja, parfemima, losionima za tijelo, dezodoransima i regenerativnim kremama za kosu. U proizvode s visokim sadržajem ulja dodaje se u uljnu fazu kako bi promijenio teksturu pripravka koji postaje manje masan i lakše se razmazuje na koži. Dodaje se kremama i losionima kao emolijens, a zbog svojstva penetracije kroz kožu smatra se da omogućuje djelotvorniju bolju penetraciju i tako poboljšava ukupnu učinkovitost proizvoda (Tong i sur., 2017).

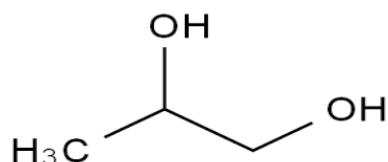
Iako se smatra da je izopropilni miristat relativno siguran za korištenje smatra se da može pojačati potencijalne nuspojave drugih tvari koje su već poznate kao iritansi jer im poboljšava penetraciju kroz kožu. Reakcija na sam izopropilni miristat može se pojaviti ako se upotrijebi na izrazito osjetljivu kožu ili na mjesta gdje je koža tanka. Do danas je poznato jako malo slučajeva alergije/reakcije, a ispitivanja se provode pomoću flastera koji sadrže 2%, 5% i 20% izopropilnog miristata u vazelinu ili 10% u alkoholu. Ispitivanje provedeno između 1992. i 2001. godine pokazalo je jako mali broj pozitivnih reakcija na testiranje s flasterima (0,13%

ispitanika je imalo pozitivnu reakciju nakon trećeg dana). S obzirom na rezultate zaključeno je da je izopropilni miristat izrazito slab senzibilizator te da nema potrebe da se takva ispitivanja provode rutinski nego samo ako postoji sumnja, nakon izlaganja izopropilnom miristatu, da je on uzrok alergijskog dermatitisa (Uter i sur., 2004).

### 4.3. Propilenglikol

Propilenglikol (propan-1,2-diol) je bezbojna viskozna tekućina bez mirisa čiju monografiju možemo naći u europskoj farmakopeji.

S obzirom na asimetrični ugljikov atom, propilen glikol je enantiomer kojeg nalazimo u obliku racemata ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).



Slika 6: Strukturni prikaz propilenglikola ([www.orgsyn.org](http://www.orgsyn.org))

1859. godine je A. Wurtz prvi put sintetizirao propilenglikol hidrolizom iz propilenglikol diacetata. Komercijalna proizvodnja započinje 1931. kada se počinje koristiti kao zamjena za glicerol u farmaceutskim proizvodima (McGowan i sur., 2017).

Postoji više načina proizvodnje propilenglikola. Najčešće korištena je sinteza hidratacijom propilenoksida. Drugi način je termokemijski bio proces koji se sastoji od hidrogenolize uz zagrijavanje i prisutnost reducensa. Tako dobivamo propilenglikol iz monosaharida glukoze. Hidrogenacijom glukoze sintetizira se sorbitol koji dalje ide u proces hidrogenolize. Takva hidrogenoliza sastoji se od 2 ključna koraka: dehidrogenacija poliola do karbonilnih međuprodukata i zatim cijepanje C-C veze u bazičnom mediju (Sara i sur., 2016).

Upotreba propilenglikola je raznolika. Koristi se kao sirovina u industrijskoj proizvodnji, nalazimo ga u hrani, intravenskim i oralnim lijekovima. U dermokozmetici se koristi kao otapalo i humektans (apsorbira vlagu). U pripravcima se dodaje kao vodena faza, a s obzirom na sposobnost penetracije kroz slojeve kože poboljšava permeabilnost kože za djelatne tvari dermokozmetičkih pripravaka. Upotrebu je našao i u parfemima. S obzirom na to da nema miris, u parfemima se koristi isključivo kao otapalo za ekstrakciju esencijalnih ulja i zbog toga ga najčešće nećemo naći na popisu tvari (McGowan i sur., 2017).

FDA je propilenglikol kao dodatak hrani klasificirala kao *GRAS* (*generally recognized as safe*). Kao sastojak topikalnih pripravaka odobrena koncentracija mu je do 98,09%, a u oralnim otopinama 92%. Unatoč tome Američko društvo za kontaktni dermatitis ga je 2018. godine proglasilo alergenom godine zbog sve više alergijskih reakcija. S obzirom na to da je propilenglikol prisutan u velikom broju dermalnih pripravaka za atopijski dermatitis primjećena je povećana učestalost kontaktnog dermatitisa kod takvih pacijenata. Problem je što takvi pacijenti već imaju oštećenu kožu pa prilikom provođenja testiranja s flasterima potrebno je razlikovati alergijsku reakciju od lažno pozitivne reakcije iritacije kože. Kod pedijatrijske populacije propilenglikol je naveden kao važan kontaktni alergen prisutan u vlažnim maramicama. Alergijski flaster testovi provedeni između 2015. i 2016. u Americi na 1142 djece imali su propilenglikol kao peti prevladavajući kontaktni alergen s pozitivnim rezultatima kod 6,8 % ispitane djece. Zanimljivo je da su djeca Azijskog podrijetla imala veću mogućnost razvijanja pozitivne test reakcije od djece bijele rase (McGowan i sur., 2017).

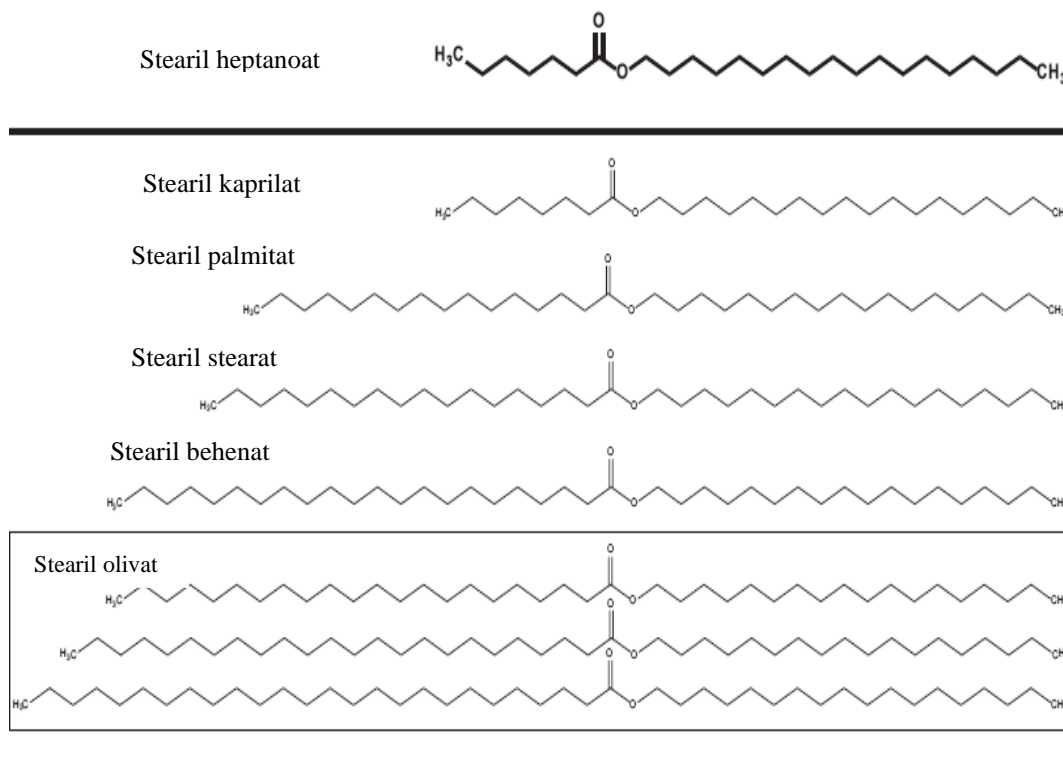
Kod ispitivanja reakcije na propilenglikol flasterima već duže vrijeme se vodi rasprava o prikladnim koncentracijama i intervalima čitanja rezultata zbog činjenice da propilenglikol uzrokuje alergijski kontaktni dermatitis i iritacijski dermatitis. Tome još pridonosi i problem da je propilenglikol slab senzibilizator pa su velike mogućnosti i lažno pozitivnih rezultata. Idealnu koncentraciju flastera za propilenglikol je nemoguće odrediti s obzirom na to da je on granični iritans. Danas se uz 30% propilenglikol u vodenoj otopini koriste i flasteri sa 100% propilenglikolom (McGowan i sur., 2017).

Upotrebom podataka od sjevernoameričke skupine za kontaktni dermatitis u istraživanju objavljenom 2009. godine ustanovljeno je da je oko 3,5% ispitanika, između 1996. i 2006. godine, reagiralo na 30% propilenglikol u vodenoj otopini. Najčešće područje reakcije je bilo lice (25,9%), a ostatak je bilo raštrkano/generalizirano. Kao izvor dermatitisa navode se proizvodi za osobnu upotrebu (dezodoransi, kreme za brijanje i šamponi) i topikalni pripravci (24,5%) od kojih su topikalni kortikosteroidi uzrokovali 18,3% reakcija na propilenglikol (McGowan i sur., 2017).

Iako prevalencija alergijskog kontaktnog dermatitisa zbog propilenglikola nije velika, ona jest značajna i zbog toga je bitno da liječnici budu svjesni mogućnosti kontaktnog dermatitisa nakon korištenja pripravaka s propilenglikolom. Također je bitno znati da su alergijske reakcije na flastere slabe te da se one ne bi trebale odmah isključiti kao nevažne (McGowan i sur., 2017). Ako postoji sumnja na alergijsku reakciju tada, iako flasteri daju pozitivnu reakciju, potrebno je napraviti detaljnu obradu uz anamnezu i po mogućnosti testove validacije (Lessmann i sur., 2005).

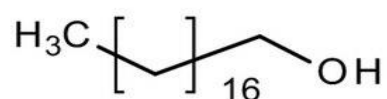
#### 4.4. Stearilni alkanoati

Stearilni alkanoati predstavljaju skupinu estera koji su relativno slični po kemijskoj strukturi, toksokinetici i funkciji. U tu skupinu spadaju stearil heptanoat, stearil olivat, stearil palmitat, stearil stearat i stearil behenat. To su esteri stearilnog alkohola i odgovarajuće masne kiseline: heptanske, oleinske, palmitinske, stearinske i behenijske kiseline (Fiume i sur., 2012)



Slika 6: Shematski prikaz struktura stearil alkanoata (prilagođeno prema Fiume i sur., 2012)

Stearilni alkohol je bijela voštana krutina s blagim mirisom. Predstavlja smjesu različitih masnih alkohola od kojih je najviše zastupljen n-oktadekanol (90% minimum, stearilni alkohol) s varijabilnim količinama n-heksadekanola (cetilni alkohol), n-tetradekanola (miristolni alkohol), n-dodekanola (laurilni alkohol). S obzirom na dominantnu komponentu strukturna formula mu je (Moore, 1985):



Slika 7: Shematski prikaz strukture stearilnog alkohola (www.sigmaaldrich.com)

*Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel* navodi kako je ovaj alkohol siguran za korištenje. U dermokozmetičkim proizvodima služi kao emulgator, emolijens i zgušnjivač. Osim u kremama i losionima ima odobrenje FDA za korištenje u hrani (Fiume i sur., 2012; Moore, 1985).

Stearil heptanoat je ester stearilnog alkohola i heptanske kiseline. Djeluje tako da stvara zaštitni sloj na površini kože i na taj način onemogućuje gubitak vode iz kože (ima okluzivni učinak) (Fiume i sur., 2012).

Stearil olivat je ester stearilnog alkohola i masnih kiselina dobivenih iz ulja *Olea europaea (olive)*. Maslinovo ulje sadrži različite masne kiseline, primarno oleinsku, linoleinsku i palmitinsku. U dermokozmetičkim proizvodima ima ulogu surfaktanta-emulgirajućeg agensa (smanjuje površinsku napetost supstanci i omogućuje formiranje emulzija) i emolijensa (Fiume i sur., 2012).

Stearil palmitat je ester stearilnog alkohola i palmitinske kiseline. Palmitinska kiselina je zasićena masna kiselina sa 16 ugljikovih atoma koju dobivamo iz ulja palmi. Ima ulogu stabilizatora emulzije, humektansa, sredstva za povezivanje sastojaka u tabletama, a u dermokozmetičkim proizvodima djeluje na suhu i oštećenu kožu i smanjuje njeno ljuštenje (Fiume i sur., 2012).

Stearil stearat je ester stearilnog alkohola i stearinske kiseline. Stearinska kiselina je zasićena masna kiselina s 18 ugljikovih atoma. Nalazimo je u krutom stanju bijele boje, a najčešće se koristi u izradi sapuna. Ester ima okluzivni učinak i služi za povećavanje viskoznosti ulja u kozmetičkim proizvodima. Nalazimo ga i u proizvodima koji se mogu inhalirati (Fiume i sur., 2012).

Stearil behenat je ester behenijske kiseline. Behenijska kiselina ima 22 ugljikova atoma i zasićena je masna kiselina. Koristi se u različitim kozmetičkim proizvodima. Njezin ester ima okluzivni učinak (Fiume i sur., 2012).

Stearil kaprilat je ester kaprilne kiseline. Kaprilna kiselina je kratkolančana zasićena masna kiselina koju nalazimo u mlijeku sisavaca, ali i u kokosovom i palminom ulju. U dermokozmetičkim proizvodima ovaj ester ima okluzivni učinak (Fiume i sur., 2012).

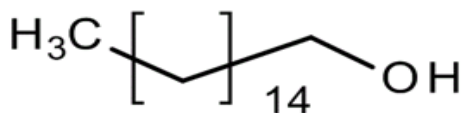
Prema *Voluntary Cosmetic Registration Program (VCRP)* stearil heptanoat se koristi u 102 različite formulacije u koncentracijama od 0,07-8% (prema *Personal Care Products Council*). Stearil stearat se nalazi u 22 kozmetičke formulacije s koncentracijama 0,02-4%, a stearil kaprilat u 20 različitih pripravaka u koncentracijama 0,1-1%. Prema *VCRP* stearil olivat se

nalazi u samo jednoj formulaciji, a za stearyl palmitat i stearyl behenat nije poznat broj formulacija. Personal Care Products Council je ipak odredio da se ta dva estera nalaze u pripravcima za područje oko očiju u koncentracijama od 3% odnosno 0,02% (Fiume i sur., 2012).

*Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel* je donio odluku da je stearyl heptanoat siguran za upotrebu. S obzirom da se radi u vodi netopljivoj tvari, dermalna penetracija nije očekivana. U slučaju sistemskog izlaganja očekuje se da će doći do hidrolize djelovanjem esteraza i stvaranjem alkohola i masne kiseline. S obzirom na sličnu strukturu ostalih alkanoata kao i slična kemijska i fizikalna svojstva i drugi esteri smatraju se sigurnima za korištenje u dermokozmetičkim proizvodima. Radi sigurnosti ispitane su i masne kiseline koje nastaju hidrolizom, ako dođe do sistemskog izlaganja i zaključeno je da su i one sigurne za dermalnu upotrebu te da nisu niti iritansi niti senzibilizatori (Fiume i sur., 2012).

#### 4.5. Cetilni alkohol

Cetilni alkohol (heksadekan-1-ol) je alifatski alkohol sa 16 ugljikovih atoma. Pri sobnoj temperaturi nalazi se u obliku bijelog praha bez ili s jako slabim mirisom.



Slika 8: Shematski prikaz cetilnog alkohola ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))

Drugi naziv mu je palmitilni alkohol jer se može dobiti redukcijom palmitinske kiseline iz ulja palmi ([www.pubchem.ncbi.nih.gov](http://www.pubchem.ncbi.nih.gov)).

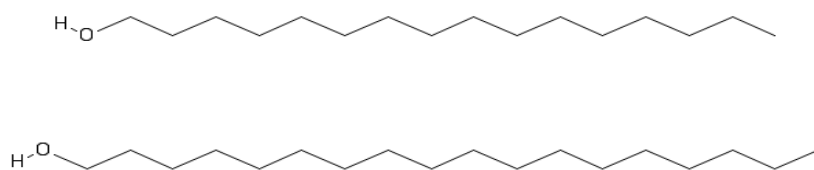
Cetilni alkohol nalazimo u kremama, losionima i šamponima za kosu. FDA ga je označila sigurnim i odobrila je njegovo korištenje kao dodatak prehrani. U dermokozmetičkim proizvodima ima svojstva emulgatora, sredstva za zgušnjavanje proizvoda i povećanje viskoznosti, a koristi se i kao emolijens kako bi spriječio sušenje i ljuškanje kože (Smolinske, 2018).

*Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel* navodi kako je cetilni alkohol siguran za korištenje iako su prijavljeni neki slučajevi dermatitisa nakon korištenja kreme s cetilnim alkoholom. Nakon testiranja s flasterima, koji su imali sve sastojke kreme, došlo je do



pozitivne reakcije na cetilni alkohol (30% u vazelinu). Nakon toga je napravljeno testiranje s 99% čistim alkoholom koje je imalo negativnu reakciju te se na temelju toga došlo do zaključka da dermatitis mogu uzrokovati neke nečistoće u cetilnom alkoholu koje nisu detektirane plinskom kromatografijom (Komamura i sur., 1997).

Cetearilni alkohol je građen od cetilnog i stearilnog alkohola. S obzirom na to da cetilni alkohol ima 16, a stearilni 18 ugljikovih atoma, cetearilni alkohol ima 34 i molekulska formulu:  $C_{34}H_{72}O_2$  ([www.pubchem.ncbi.nih.gov](http://www.pubchem.ncbi.nih.gov)).



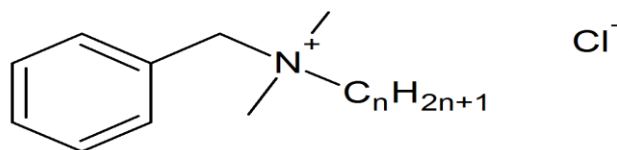
Slika 9: Shematski prikaz cetearilnog alkohola ([www.ensignchemical.com](http://www.ensignchemical.com))

Nalazimo ga u brojnim topikalnim pripravcima poput krema i losiona u kojima ima ulogu emulgatora. Alergija na cetearilni alkohol je rijetka. U istraživanju u kojem je sudjelovalo 737 pacijenata samo njih 6 je imalo pozitivnu reakciju (0,8%). U drugom istraživanju u kojem je sudjelovalo 2064 pacijenta i koje je trajalo kroz 5 godina, pozitivnu reakciju na test s flasterima je imalo 3,9% pacijenata. Međutim 85% tih pacijenata je imalo zastojni dermatitis pa se smatra da je to bila predispozicija za pozitivnu reakciju. Nije poznato zašto pacijenti s zastojskim dermatitisom imaju veću mogućnost reakcije na cetearilni alkohol. Ipak *Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel* navodi kako je cetearilni alkohol siguran za korištenje u dermokozmetičkim proizvodima (Rademarker i sur., 1997)

#### 4.6. Benzalkonijev klorid

Benzalkonijev klorid je kvarterna amonijeva sol u obliku gustog gela ili žuto-bijelog amorfnog praha. Higroskopan je s karakterističnim aromatskim mirisom i gorkim okusom ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Po strukturi je građen od mješavine alkilbenzildimetilamonij klorida u kojem alkilni lanac ima različiti broj ugljikovih atoma, najčešće n-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> (dodecil), n-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub> (tetradecil), i n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (heksadecil) (Kibbe, 2009).



$$n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$$

Slika 10: Shematski prikaz strukture benzalkonijevog klorida ([www.enacademic.com](http://www.enacademic.com))

Benzalkonijev klorid se koristi od 1935. godine kao sastojak kozmetike i OTC proizvoda. Sintetizira se reakcijom otopine N-alkil-N-metilbenzilamina s metil kloridom u organskom otapalu koji je pogodan za taloženje kvarternog amonijevog spoja (Kibbe, 2009).

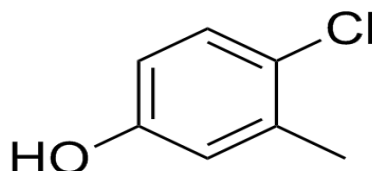
Upotrebu nalazi kao konzervans u proizvodima za osobnu upotrebu (šamponi, detrdženti), farmaceutskim proizvodima za njegu kože, tekućinama za leće i nazalnim sprejevima (Isaac i Scheinman, 2017). Važno svojstvo benzalkonijevih soli je njihovo baktericidno i antimikrobno djelovanje. Antimikrobna aktivnost ovisi o dužini alkilnog lanca. C12-homolog je učinkovit protiv gljivica i plijesni, C14 djeluje na gram pozitivne bakterije, a C16 na gram negativne bakterije (Kuca i sur., 2007). U proizvodima ga nalazimo u koncentracijama 0,01-0,05%, a u oftamološkim pripravcima, kao najčešće korišten konzervans, koncentracija mu je 0,01-0,02%. U nazalnim pripravcima prisutan je u koncentraciji od 0,002-0,02%. U topikalnim pripravcima još ima ulogu surfaktanta (Kibbe, 2009). Prisutnost u kozmetičkim pripravcima, u zemljama EU, definirana je Uredbom 1223/2009 prema kojoj se benzalkonijev klorid nalazi u prilogu 3 i 5. Prilog 3 navodi listu tvari koju kozmetički proizvodi ne smiju sadržavati osim uz navedena ograničenja i prema njoj dopuštena koncentracija benzalkonijev klorida u proizvodima za kosu koji se ispiru je 3%, uz napomenu da takvi proizvodi ne smiju doći u kontakt s očima. Prilog 5 koji predstavlja listu konzervansa koju kozmetički proizvod može sadržavati, navodi da je maksimalna koncentracija u pripravku 0,1% (Choi i sur., 2017).

Benzalkonijev klorid je poznat kao iritans i slab senzibilizator. Zbog svoje hidrofilne strukture teško prodire kroz zdravu kožu, ali apsorpcija mu je drugačija kada se radi o

oštećenoj kožnoj barijeri. Osim očnog kontaktnog dermatitisa često uzrokuje i kožni kontaktni dermatitis (Isaac i Scheinman., 2017). U istraživanju u kojem je sudjelovalo 615 pacijenata i koje je provedeno u razdoblju 1.6.2015. – 1.10.2016. ispitivale su se sumnje na alergijski kontaktni dermatitis. Svi pacijenti su ispitani s flasterima na seriju od 70 alergena koja predstavlja standard *American Contact Dermatitis Society (ACDS)*. Standard sadrži i benzalkonijev klorid 0,1% koncentracije u vodenoj otopini. Prvo očitavanje rezultata je bilo nakon 48 sati, a zadnje od 72 sata (3 dana) do 168 sati (7 dana). 32% (198) pacijenata je imalo pozitivnu reakciju na benzalkonij klorid. Od toga 10% je imalo ++/+++ reakcije (dermatozne papule i / ili vezikule unutar mjesta diska / ekstremne reakcije koje se šire izvan mjesta diska). Dvije trećine pacijenata na početnom očitavanju rezultata nije imalo reakciju ili se sumnjalo na nju, a na konačnom očitavanju su imali ++/+++ reakciju (nakon 3 ili 5 dana). Benzalkonijev klorid je na tom ispitivanju bio najčešći alergen od ispitanih konzervansa. Mayo-klinika ga je uvrstila među 5 najčešćih alergena prema istraživanju između 2000. i 2007. godine. U drugom istraživanju navedene klinike uočen je porast u reakcijama na benzalkonijev klorid: u razdoblju 1998.-2000. godine broj reakcija je bio 5,5%, a u razdoblju 2006.-2010. godine taj broj je porastao na 8,8%. Ono što se navodi kao nedostatak ove studije jest da se odvijala u više centara i da pacijenti nisu donijeli sve svoje proizvode koje koriste, a sadrže benzalkonijev klorid. Postoji i mogućnost da je provođenje ispitivanja samo s 0,1% benzalkonijevim kloridom u vodenoj otopini, a ne i višoj koncentraciji od 0,15% u vodenoj otopini i u vazelinu moglo lažno povećati broj pozitivnih reakcija. Uz to postoji i mogućnost kros reakcije s benzalkonij sličnim tvarima koje nalazimo u kozmetičkim proizvodima i zbog čega je potrebno provesti opsežnije istraživanje (Isaac i Scheinman., 2017).

#### 4.7.Klorokrezol

Klorokrezol je bezbojni kristalni dimer ili bijeli kristalni prah s karakterističnim fenolnim mirisom (Nema, 2009).



Slika 11: Shematski prikaz strukture klorokrezola (www.medchemexpress.com)

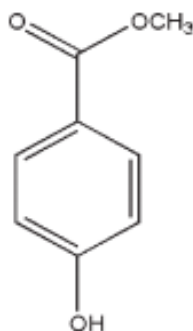
Sintetizira se kloriranjem m-krezola. Primarna upotreba mu je kao konzervans u topikalnim farmaceutskim proizvodima, ali može se još i naći u oftamološkim pripravcima. Iako se u Europi koristi i u parenteralnim pripravcima, u SAD-u takva upotreba nije odobrena. Antimikrobno djelovanje ima na gljivice, plijesni, gram pozitivne i gram negativne bakterije, ali to djelovanje se može umanjiti povećanjem pH vrijednosti (neaktivan je kod pH iznad 9) i s prisutnošću neionskih surfaktanata (Nema, 2009). U državama članicama EU ograničena je maksimalna koncentracija u proizvodima. Prema prilogu 5 Uredbe o kozmetičkim proizvodima 1223/2009 dopuštena koncentracija klorokrezola je 0,2% uz napomenu da takav preparat ne smije doći u dodir s mukoznim membranama.

Klorokrezol može izazvati iritacije kože, očiju i mukozne membrane (Nema, 2009). S obzirom na široku upotrebu nema puno prijavljenih slučajeva alergijskog kontaktnog dermatitisa. Preporučena koncentracija klorokrezola u ispitivanjima s flasterima je 2%, ali ta koncentracija može uzrokovati iritacije i zbog toga je optimalna koncentracija od 1%. U istraživanju provedenom u Australiji u 8 od 1000 pacijenata s kontaktnim dermatitisom uočena je hipersenzitivnost na klorokrezol. Svi pacijenti su bili pozitivni i na kloroksilenol za kojeg se smatra da je primarni senzibilizator. Tada je uočeno i da postoji unakrsna reakcija između klorokrezola i kloroksilenola (Smolinske, 2018). Unutar dopuštenih koncentracija klorokrezol je slab iritans i nije čest uzročnik alergijskog kontaktnog dermatitisa.

## 4.8.Parabeni

Parabeni su skupina tvari slične kemijske strukture koji imaju ulogu konzervansa u dermokozmetičkim proizvodima. Sprječavaju rast gljivica, bakterija i plijesni u proizvodima koji sadržavaju vodu. Esteri su parahidroksibenzojeve kiseline i odgovarajućeg alkohola, a koriste se više od 60 godina. Nalazimo ih u preko 22 000 proizvoda u koncentraciji od 0,8% ako se radi o kombinaciji parabena ili 0,4% ako je samo jedan paraben. Sposobnost penetracije kroz kožu im je obrnuto proporcionalna dužini esterskog lanca. U koži se ne akumuliraju, karboksilesteraze ih hidroliziraju pa su serumske koncentracije parabena niske. Najčešće korišteni su metilparaben, etilparaben, propilparaben i butilparaben (Andersen i sur., 2008).

- **Metilparaben** (Ph.Eur: Methyl Parahydroxybenzoate)



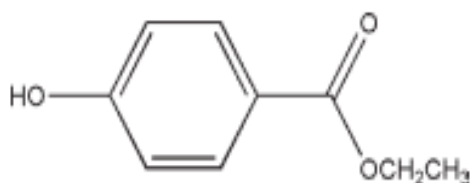
Slika 12: Shematski prikaz strukture metilparabena (Haley, 2009)

Metilparaben nalazimo u obliku bezbojnog kristala ili bijelog kristaličnog pudera. Ester je parahidroksibenzojeve kiseline i alkohola metanola. Kao konzervans antimikrobnu aktivnost pokazuje pri pH=4-8 i to više naspram gram pozitivnih nego gram negativnih bakterija. Od navedenih parabena ima najmanju antimikrobnu aktivnost koju može povećati ako se koristi u kombinaciji s drugim parabenima. Metilparaben se, kao i drugi parabeni, koristi u kozmetici, oralnim i topikalnim proizvodima. Prije se koristio i u oftamološkim proizvodima i injekcijskim oblicima, ali danas se takva upotreba izbjegava zbog potencijalnog iritabilnog učinka (Haley, 2009). Iako mu je maksimalna dopuštena koncentracija u pripravcima 0,4% on se obično nalazi u koncentraciji od 0,32% (Handa i sur., 2016).

Istraživanje o djelovanju metilparabena na keratinocite pod utjecajem UV zračenja (primarno UVB zračenje na epidermis i gornji sloj dermisa) se provodi na HaCaT keratinocitima (spontano immortalizirani ljudski keratinociti). Za UV zračenje se zna da uzrokuje povećanje količine slobodnih radikala kao i oksidativno oštećenje lipida, proteina i

DNA te da stimulira ekspresiju proupalnih gena i time uzrokuje upalne odgovore na koži poput starenja i karcinoma kože nakon dugotrajnog izlaganja. Istraživanje je pokazalo da niska doza UVB zračenja i praktične koncentracije metilparabena samostalno ne uzrokuju staničnu smrt. Međutim praktične koncentracije metilparabena su znatno pojačale učinak UVB zračenja: stvaranje ROS i NO, aktivaciju NFκB i aktivaciju i apoptozu HaCaT keratinocita koji su bili izloženi UVB zračenju. Prema istraživanju, iako se metil paraben smatra kao siguran konzervans, on može imati štetne učinke na kožu koja je izložena suncu. S obzirom na to da je ovo bilo prvo istraživanje s takvom problematikom i s obzirom da su keratinociti okruženi s različitim stanicama koje su u interakciji provode se daljna *in vitro* istraživanja na normalnim ljudskim keratinocitima i *in vivo* istraživanja na koži životinja koja je tretirana s metilparabenom i izložena UVB zračenju (Handa i sur., 2016).

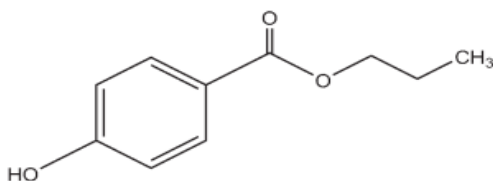
- **Etilparaben** (Ph.Eur: Ethyl Parahydroxybenzoate)



Slika 13: Shematski prikaz strukture etilparabena (Sandler, 2009)

Etilparaben, ester parahidroksibenzojeve kiseline i etanola, je bijeli kristalični prah. Antimikrobnu aktivnost pokazuje pri pH=4-8, a učinkovitost mu opada s porastom pH vrijednosti. Kao i drugi parabeni efikasnije djeluje na gljivice i plijesni nego na bakterije. Često se koristi u kombinaciji s metilparabenom i propilparabenom kako bi mu se poboljšala učinkovitost (Sandler, 2009).

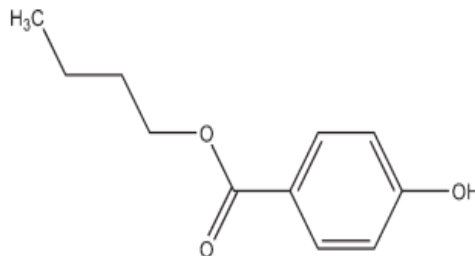
- **Propilparaben** (Ph.Eur: Propyl Parahydroxybenzoate)



Slika 14: Shematski prikaz strukture propilparabena (Haley, 2009)

Propilparaben je bijeli kristalični puder bez mirisa i okusa. Ester je parahidroksibenzojeve kiseline i propanola i jedan od najčešće upotrebljenih konzervansa u dermokozmetičkim proizvodima. U topikalnim pripravcima ga nalazimo u koncentraciji 0,01-0,6%, a kao konzervans koristi se još u oralnim formulacijama i hrani. Prije je imao upotrebu u injekcijama i u oftamološkim proizvodima, ali danas se ne smatra prikladnim za te formulacije zbog potencijalnih iritacija koje može izazvati (Haley, 2009). Njegova upotreba u topikalnim pripravcima namijenjenim za oštećenu kožu je kontraindicirana, ali može se koristiti u pripravcima za normalnu kožu unutar dopuštene koncentracije (Soni i sur., 2001).

- **Butilparaben** (Ph.Eur: Butyl Parahydroxybenzoate)



Slika 15: Shematski prikaz strukture butilparabena (Gold, 2009)

Butilparaben je bezbojni kristal ili bijeli kristalični puder bez mirisa i okusa. Sintetizira se esterifikacijom parahidroksibenzojeve kiseline s butanolom. U topikalnim pripravcima se koristi u koncentraciji 0,02-0,4%, a smatra se četvrtim najčešće korištenim konzervansom u dermokozmetičkim pripravcima (Gold, 2009). U proizvodima namjenjenim bebama (ulja, losioni i kreme) ukupna dopuštena koncentracija je 0,3% (Andersen i sur., 2008).

Fisher je 1973. godine prvi opisao tzv. parabenski paradoks. Naime, pacijenti koji su osjetljivi na parabene imali su reakciju u obliku alergijskog kontaktnog dermatitisa na pripravke koji su sadržavali parabene, kada su primijenjeni na ulceriranu kožu, a nisu imali reakciju kada su isti preparati primijenjeni na zdravu, neoštećenu kožu. Drugi paradoks je bio da dermokozmetički preparati koji uzrokuju alergijski kontaktni dermatitis kod pacijenata često uzrokuju lažno negativne rezultate testiranja s flasterima, kada se primjene na kožu na leđima. On je ponudio dva moguća rješenja tih paradoksa: kod prvog paradoksa smatra da je koncentracija nosača sastojaka preniska, a kod drugog smatra da je uzrok lažnih rezultata

činjenica da se flasteri prilikom testiranja nanose na zdravu kožu na leđima (Cashman i Warshaw, 2005).

Parabeni su slabi senzibilizatori i iritansi kada se primjenjuju na normalnu kožu. Do osjetljivosti na parabene dođe uglavnom kada se oni primjene na osjetljivu i oštećenu kožu (Andersen i sur., 2008).

Postoje brojna istraživanja provedena u svrhu ispitivanja osjetljivosti na parabene. Pacijenti s kroničnim dermatitisom su testirani flasterima koji su sadržavali parabene i senzibilizacija se dogodila kod manje od 4% takvih pacijenata. 1990. godine je provedeno istraživanje osjetljivosti na topikalne pripravke koji se duže vrijeme koriste, a koji imaju metilparaben u svom sastavu. Ispitivanje se provelo na 63 pacijenta koji su imali povijest dugog uzimanja topikalnih pripravaka i koji su imali obilježja alergijskog kontaktnog dermatitisa. Na test s flasterom koji sadrži 3%-tni metilparaben, 5 pacijenata je pokazalo osjetljivost na metilparaben (Soni i sur., 2002). U istraživanju koje je provedeno na 8010 pacijenta koristili su se flasteri s više parabena (15%): metilparaben (3%), etilparaben (3%), propilparaben (3%), butilparaben (3%) i benzilparaben (3%). Od 76 pacijenata koji su imali pozitivne rezultate 60 ih je išlo na daljnja testiranja na pojedinačne parabene, a 25 ih je bilo pozitivno na 5% metilparaben (Soni i sur., 2002). U istraživanju koje je koristilo flastere s metilparabenom, etilparabenom, propilparabenom i butilparabenom u koncentracijama od 5%, 7%, 10%, 12% i 15% u propilenglikolu, flasteri su se mijenjali svaki dan kroz 5 dana. Koncentracije kod kojih nije došlo do iritacije su: metilparaben 5%, etilparaben 7%, propilparaben 12% i butilparaben 5%. Znakovi iritacije kože uočeni su pri višim koncentracijama od navedenih (Andersen i sur., 2008).

Kod parabena se još vodi pitanje o njihovom djelovanju na endokrini sustav. Naime parabeni se vežu za  $\lambda$  i  $\beta$  estrogenske receptore i ako im je koncentracija  $10^{-6}$  ili viša, uzrokuju proliferaciju MCF-7 stanica (stanice humanog raka dojke). Izobutilparaben i izopropilparaben imaju najveći proliferacijski potencijal, a potencijal raste i sa dužnom alkilnog lanca parabena (Byford i sur., 2001). *The CIR Expert Panel* smatra da parabeni, u najboljem slučaju, imaju slabo estrogeno djelovanje, a kao jedan od razloga navode učinkovitost vezanja parabena na estrogenske receptore koja je za 4 reda veličine niža nego učinkovitost vezanja estradiola (Andersen i sur., 2008). Prema istraživanjima, uz estrogeno djelovanje, parabeni djeluju i kao antagonisti na androgene receptore i inhibiraju sulfotranferaze, enzime koji metaboliziraju estrogen (Byford i sur., 2001).

Usprkos prijavljenim slučajevima alergijskog kontaktnog dermatitisa i iritacija te povezivanjem parabena s djelovanjem na endokrini sustav *CIR Expert Panel* smatra da su



navedeni parabeni sigurni za korištenje u dermokokozmetičkim proizvodima ako se primjenjuju unutar dopuštenih koncentracija (Andersen i sur., 2008).

## 5. ZAKLJUČAK

U dermokožmetičkim proizvodima najveći dio sastava čine pomoćne tvari. One imaju ulogu otapala, sredstva za vlaženje (humektansa), konzervansa, antioksidansa, emolijensa i sl. Važno je da su kompatibilne s djelatnom tvari, ali i drugim pomoćnim tvarima, a pri odabiru sastava pomoćnih tvari u obzir se uzimaju željeni farmaceutski oblik kao i željeni učinci.

Literaturni navodi upućuju na prijavljene slučajeve alergijskog kontaktnog dermatitisa i iritacija nakon primjene dermokožmetičkih proizvoda, a koji su posljedica određenih pomoćnih tvari u sastavu proizvoda. Pri ispitivanju takvih slučajeva korišteni su flasteri s odgovarajućom koncentracijom ispitivane pomoćne tvari. Te tvari su po svojim svojstvima slabi senzibilizatori te mogu dovesti do pojave lažno pozitivnih rezultata testiranja koje se u ljudi očituju iritacijom kože, a koje nisu poveznica s kontaktnim dermatitisom. Zbog toga je bitno određivanje primjerene koncentracije pomoćne tvari s kojom će se provest testiranje kao i ispravno očitavanje rezultata testiranja. Ipak, utvrđeno je da su u većini slučajeva dermatološke nuspojave opažene nakon primjene proizvoda na kožu s oštećenom barijerom.

Istraživanja o pomoćnim tvarima i njihovom utjecaju na kožu se i dalje provode. To se osobito odnosi na parabene i njihov utjecaj na kožu i endokrini sustav. S obzirom da je broj prijavljenih reakcija u odnosu na broj proizvoda i njihovu upotrebu minimalan *CIR Expert Panel* smatra da su takve pomoćne tvari sigurne za upotrebu u dermokožmetičkim proizvodima, ako se koriste unutar dopuštenih koncentracija.

## 6. LITERATURA

1. Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe. *J Pharm Sci*, 2016, 105, 2019-2026.
2. Andersen i sur. Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. *Int J Toxicol*, 2008, 27(Suppl 4), 1-82
3. Benzalkonium chloride used as an excipient. Report published in support of the 'Questions and answers on benzalkonium chloride used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/495737/2013).2017. Dostupno na poveznici:[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benzalkonium-chloride-used-excipient-report-published-support-questions-answers-benzalkonium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benzalkonium-chloride-used-excipient-report-published-support-questions-answers-benzalkonium_en.pdf), pristupljeno 29.4.2019
4. Benzalkonium chloride. Dostupno na poveznici: [https://enacademic.com/dic.nsf/enwiki/276895/Benzalkonium\\_chloride](https://enacademic.com/dic.nsf/enwiki/276895/Benzalkonium_chloride), pristupljeno 29.4.2019
5. Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Adv Dermatol Allergol*, 2016, 33, 1-5.
6. Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv*. 2006, 13, 175-87.
7. Brown MB, Turner R, Lim ST. Topical product formulation development. U: Benson HAE, Watkinson AC. Ur. *Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice*. New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2012, str. 255-286.
8. Byford JR, Shawa LE, Drewb MGB, Pope GS, Sauer MJ, Darbre PD. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002, 80, 49-60.
9. Cashman AL, Warshaw EM. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis*, 2005, 16, 57-66.
10. Cetearyl alcohol compound summary. 2004. Dostupno na poveznici: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Hexadecanol>, pristupljeno 25.4.2019
11. Cetostearyl Alcohol. Dostupno na poveznici: <https://www.ensignchemical.com/cetostearyl-alcohol/>, pristupljeno 25.4.2019

12. Cetyl alcohol Product Comparison Guide. Dostupno na poveznici: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/mm/818704?lang=en&region=HR>, pristupljeno 25.4.2019
13. Chang R-K, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. *The AAPS Journal*, 2013, 15, 41-52.
14. Chlorocrezol. Dostupno na poveznici: <https://www.medchemexpress.com/4-Chloro-3-methylphenol.html>, pristupljeno 29.4.2019
15. 4-Chloro-3-methylphenol compound summary. Dostupno na poveznici: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Chloro-3-methylphenol>, pristupljeno 29.4.2019
16. Choi SM, Roh TH, Lim DS, Kacew S, Kim HS & Lee BM. Risk assessment of benzalkonium chloride in cosmetic products. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2018, 21, 8-23.
17. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 04/2010:0132, Semi-solid preparations for cutaneous application
18. Final Report on the Safety Assessment of Stearyl Alcohol, Oleyl Alcohol, and Octyl Dodecanol. *Journal of the American college of toxicology*. 1985. Dostupno na poveznici: [https://www.cir-safety.org/sites/default/files/115\\_buff3b\\_suppl.pdf](https://www.cir-safety.org/sites/default/files/115_buff3b_suppl.pdf), pristupljeno 25.4.2019.
19. Fiume M.M., Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA., Klaassen C.D., Liebler D., Marks J.G., Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Safety assessment of stearyl heptanoate and related stearyl alkanoates as used in cosmetics. *Int J Toxicol*, 2012, 31(5 Suppl):141S-146S.
20. Fransen M, Overgaard LEK, Johansen JD, Thyssen JP. Contact allergy to lanolin: temporal changes in prevalence and association with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2018, 78, 70-75.
21. Gold S. Butylparaben, U: Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M., urednici, London, RPS Publishing, 2009, 78-81.
22. Handa O, Kokura S, Adachi S, Takagi T, Naito Y, Tanigawa T, Yoshida N, Yoshikawa T. Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*, 2006, 227, 62-72.

23. Haley S. Propylparaben U: Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M., urednici, London, RPS Publishing, 2009, 441-445, 596-598.
24. 1-Hexadecanol compound summary.2004. Dostupno na poveznici:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Hexadecanol>, pristupljeno 25.4.2019.
25. Isaac J, Scheinman PL. Benzalkonium Chloride: An Irritant and Sensitizer. *Dermatitis*, 2017, 28, 346-352.
26. Isopropyl myristate. Dostupno na poveznici: <https://avenalab.com/sirovine/emolijensi/specijalni-emolijensi/isopropyl-myristate-detail>, pristupljeno 23.4.2019.
27. Karadzovska D, Brooks JD, Monteiro-Riviere NA., & Riviere, J. E. Predicting skin permeability from complex vehicles. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65, 265-277
28. Kibbe AH. Benzalkonium Chloride. U:Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M., urednici, London, RPS Publishing, 2009, 59-60.
29. Komamura H, Doi T, Inui S, Yoshikawa K. A case of contact dermatitis due to impurities of cetyl alcohol. *Contact Dermatitis*, 1997, 36, 44-46.
30. Kuca K, Marek J, Stodulka P, Musilek K, Hanusova P, Hrabnova M, Jun D. Preparation of Benzalkonium Salts Differing in the Length of a Side Alkyl Chain. *Molecules*, 2007, 12, 2341-2347.
31. Lane ME. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm*, 2013, 447, 12-21
32. Lanolin. Dostupno na poveznici: <https://www.lanco.com.uy/que-es-lanolina/?lang=en>, pristupljeno: 20.04.2019.
33. Lanolin oil. Dostupno na poveznici: [http://www.lanolin.de/neu/english/liquid\\_st.php](http://www.lanolin.de/neu/english/liquid_st.php), pristupljeno 20.04.2019.
34. Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Skin-sensitizing and irritant properties of propyleneglycol. *Contact Dermatitis*, 2005, 53, 247-259.
35. McGowan MA, Scheman A, Jacob SE. Propylene Glycol in Contact Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatitis*, 2018, 29, 6-12.
36. Miest RY, Yiannias JA, Chang YH, Singh N. Diagnosis and prevalence of lanolin allergy. *Dermatitis*, 2013, 24, 119-123

37. Moser K, Kriwet K, Naik A, Kalia YN, Guy RH. Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001, 52, 103-112.
38. Motoyama A, Kihara K. Mass Spectrometry in Cosmetic Science: Advanced Ionization Techniques for Detecting Trace Molecules in or on Human Skin. *Mass Spectrom (Tokyo)*, 2017, 6, S0071-S0071.
39. Nema S. Chlorocresol. U: Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M., urednici, London, RPS Publishing, 2009, 168-171.
40. Otto A, du Plessis J, Wiechers JW. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. *Int J Cosmet Sci*, 2009, 31, 1-19.
41. Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm*, 2009, 366, 170-184.
42. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol*, 2015, 172, 2179-2209.
43. Pharmacopeial Forum product quality-test recommendations. Topical and Transdermal Drug Products - Product Quality Tests. *Pharmacopeial Forum*, 2009, 35, 750-764.
44. Propylene glycol used as an excipient. Report published in support of the 'Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/704195/2013). 2017. Dostupno na poveznici: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/propylene-glycol-used-excipient-report-published-support-questions-answers-propylene-glycol-used\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/propylene-glycol-used-excipient-report-published-support-questions-answers-propylene-glycol-used_en.pdf), pristupljeno 27.4.2019.
45. 1-Propylene Glycol. Dostupno na poveznici: <http://orgsyn.org/demo.aspx?prep=cv2p0545>, pristupljeno 27.4.2019.
46. Rademaker M, Wood B, Greig D. Contact dermatitis from cetostearyl alcohol. *Australas J Dermatol*, 1997, 38, 220-221.
47. Rajeshkumar N. Vadgama, Annamma A. Odaneth, Arvind M. Lali. Green synthesis of isopropyl myristate in novel single phase medium Part I: Batch optimization studies. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2015, 8, 133-137.
48. Rehman K, Zulfakar MH. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40, 433-440

49. Sandler N. Ethylparaben. U: Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M., urednici, London, RPS Publishing, 2009, 270-272.
50. Sara M, Rouissi T, Brar SK, Blais JF. Propylene Glycol. *Platform Chemical Biorefinery*, 2016, 77-100.
51. Schlossman LM, McCarthy JP. Lanolin and its derivatives. *J Amer Oil Chem Soc*, 1978, 55, 447-450.
52. Shegokar R, Müller R.H. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int J Pharm*, 2010, 399, 129-139.
53. Smolinske SC. Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients, CRC Press, Routledge, 2018.
54. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol*, 2001, 39, 513-532
55. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol*, 2002, 40, 1335-1373.
56. Starčević A. (2018). Regulatorni aspekti pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu. Specijalistički rad, Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 40-49.
57. Stearyl alcohol Product Comparison Guide. Dostupno na poveznici: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/stearylalcohol2704911292511?lang=en&region=HR>, pristupljeno 10.5.2019.
58. Thanh-Nga T. Cutaneous Drug Delivery: An Update. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2013, 16, S67-S69.
59. Tong PL, Chow ET. Isopropyl myristate contact allergy: could your moisturizer be the culprit? *Contact Dermatitis*, 2017, 77, 184-185.
60. Uredba br 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima. Dostupno na poveznici: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN>, pristupljeno 21.04.2019
61. Uter W, Schnuch A, Geier J, Lessmann H. Isopropyl myristate recommended for aimed rather than routine patch testing. *Contact Dermatitis*, 2004, 50, 242-244.
62. Wiechers JW, Kelly CL, Bleas T G, & Dederen JC. Formulating for efficacy. *Int J Cosmet Sci*, 2004, 26, 173-182.
63. Wohlrab J. Topical preparations and their use in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016, 14, 1061-1070.

64. Zadro I. (2017). Razvoj i odobravanje lijekova za dermalnu primjenu. Specijalistički rad, Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 16-19.
65. Zhou L, Niu Y, Yang J, Li C, Guo X, Li L, Qiu T. Reaction kinetics for synthesis of isopropyl myristate catalyzed by sulfated titania. *Korean J. Chem. Eng*, 2016, 33, 2478-2485.



## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### 7.1.Sažetak

Lijekovi koji se primjenjuju na kožu uz djelatnu tvar sadrže i pomoćne tvari pri čemu pomoćne tvari čine 90% sadržaja dermalnog lijeka. Najčešće korištene pomoćne tvari s poznatim učinkom u odobrenim dermalnim lijekovima u Republici Hrvatskoj su: propilenglikol, lanolin, cetilni alkohol, benzalkonijev klorid, klorokrezol, parabeni, izopropilni miristat i stearilni alkanoati.

Lanolin je jedan od najstarijih emulgatora korištenih za izradu dermokožmetičkih proizvoda. Zbog sposobnosti penetracije u duboke slojeve epidermisa koristi se u proizvodima za njegu suhe kože. Pojava alergijskog kontaktnog dermatitisa je češća u pacijenata koji već imaju atopijski dermatitis.

Izopropilni miristat posjeduje emolijentna svojstva, a zbog dobrog prodiranja kroz kožu smatra se da može pojačati potencijalni iritacijski učinak drugih tvari jer im poboljšava penetraciju kroz kožu.

Propilenglikol je 2018. godine proglašen alergenom godine zbog sve veće učestalosti alergijskog kontaktnog dermatitisa nakon primjene dermokožmetičkih proizvoda namijenjenima za kožu s atopijskim dermatitisom.

Stearil heptanoat, a zbog slične strukture i ostali stearilni alkanoati, smatraju se sigurnima za korištenje u dermokožmetičkim proizvodima.

Cetilni alkohol se smatra sigurnim za korištenje, a dermatitis koji se može pojaviti nakon korištenja kreme s cetilnim alkoholom mogu uzrokovati nečistoće alkohola, a koje nisu detektirane analitičkim ispitivanjem kakvoće sirovine.

Benzalkonijev klorid ima ograničenu koncentraciju u proizvodima (0,1%), a jedan je od najčešćih alergena, iako zbog hidrofilne strukture teško prodire kroz kožu.

Klorokrezol se koristi kao konzervans i unutar dopuštenih koncentracija nije čest uzročnik alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Parabeni imaju ulogu konzervansa, slabi su senzibilizatori i iritansi kada su primjenjeni na kožu s neoštećenom barijerom. Česti su slučajevi alergijskog kontaktnog dermatitisa, a ispituje se i njihov potencijalno štetni učinak na endokrini sustav.

## 7.2. Summary

The drugs we use on the skin with the active substance also contain auxiliary substances that make 90% of the dermal drug content. The most commonly used excipients in the currently approved dermal drugs in the Republic of Croatia are: propylene glycol, lanolin, cetyl alcohol, benzalkonium chloride, chlorocresol, parabens, isopropyl myristate and stearyl alkanates.

Lanolin is one of the oldest emulsifiers used to make dermocosmetic products. Due to the penetration ability in deep layers of epidermis it is used in dry skin care products. The appearance of allergic contact dermatitis is more common in patients who already have atopic dermatitis.

Isopropyl myristate possesses emollient properties, and due to good penetration through the skin it is considered to potentiate the potential irritant effect of other substances as it improves their penetration through the skin.

In 2018, propylene glycol was declared as an allergen due to more often allergic reactions. There was an increased incidence of contact dermatitis after the use of dermocosmetic products for skin with atopic dermatitis.

Stearyl heptanoate and due to its similar structure other stearyl alkanates are considered safe for use in dermocosmetic products.

Cetyl alcohol is considered to be safe for use and dermatitis, that may occur after using cetyl alcohol creams, can cause some impurity in the alcohol itself, which is not detected by gas chromatography.

Benzalkonium chloride has a limited concentration in the preparations at 0,1%. It is one of the most common allergens even though due to the hydrophilic structure it is difficult to penetrate through the skin.

Chlorocresol is used as a preservative and if used within permitted concentrations is not a common cause of allergic contact dermatitis

Parabens have the role of preservatives, weakens sensitizers and irritants when applied to normal skin. There are frequent cases of allergic contact dermatitis, and their potentially damaging effect on the endocrine system is examined.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmaceutsku tehnologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## POMOĆNE TVARI S POZNATIM UČINKOM U DERMALNIM PROIZVODIMA

**Josipa Knezović**

### SAŽETAK

Lijekovi koji se primjenjuju na kožu uz djelatnu tvar sadrže i pomoćne tvari pri čemu pomoćne tvari čine 90% sadržaja dermalnog lijeka. Najčešće korištene pomoćne tvari s poznatim učinkom u odobrenim dermalnim lijekovima u Republici Hrvatskoj su: propilenglikol, lanolin, cetilni alkohol, benzalkonijev klorid, klorokrezol, parabeni, izopropilni miristat i stearilni alkanoti.

Lanolin je jedan od najstarijih emulgatora korištenih za izradu dermokokozmetičkih proizvoda. Zbog sposobnosti penetracije u duboke slojeve epidermisa koristi se u proizvodima za njegu suhe kože. Pojava alergijskog kontaktnog dermatitisa je češća u pacijenata koji već imaju atopijski dermatitis.

Izopropilni miristat posjeduje emolijentna svojstva, a zbog dobrog prodiranja kroz kožu smatra se da može pojačati potencijalni iritacijski učinak drugih tvari jer im poboljšava penetraciju kroz kožu.

Propilenglikol je 2018. godine proglašen alergenom godine zbog sve veće učestalosti alergijskog kontaktnog dermatitisa nakon primjene dermokokozmetičkih proizvoda namijenjenima za kožu s atopijskim dermatitisom.

Stearil heptanoat, a zbog slične strukture i ostali stearilni alkanoti, smatraju se sigurnima za korištenje u dermokokozmetičkim proizvodima.

Cetilni alkohol se smatra sigurnim za korištenje, a dermatitis koji se može pojaviti nakon korištenja kreme s cetilnim alkoholom mogu uzrokovati nečistoće alkohola, a koje nisu detektirane analitičkim ispitivanjem kakvoće sirovine.

Benzalkonijev klorid ima ograničenu koncentraciju u proizvodima (0,1%), a jedan je od najčešćih alergena, iako zbog hidrofilne strukture teško prodire kroz kožu.

Klorokrezol se koristi kao konzervans i unutar dopuštenih koncentracija nije čest uzročnik alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Parabeni imaju ulogu konzervansa, slabi su senzibilizatori i iritansi kada su primjenjeni na kožu s neoštećenom barijerom. Česti su slučajevi alergijskog kontaktnog dermatitisa, a ispituje se i njihov potencijalno štetni učinak na endokrini sustav.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 38 stranica, 15 grafičkih prikaza i 65 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Lanolin; Izopropilni miristat; Propilenglikol; Stearil heptanoat; Cetilni alkohol; Benzalkonijev klorid; Klorokrezol; Parabeni

Mentor: **Dr. sc. Ivan Pepić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivan Pepić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta  
**Dr. sc. Anita Hafner**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta  
**Dr. sc. Petra Turčić**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: lipanj 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmaceutical Technology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### AUXILIARY SUBSTANCES WITH KNOWN EFFECT IN DERMAL PRODUCTS

**Josipa Knezović**

#### SUMMARY

The drugs we use on the skin with the active substance also contain auxiliary substances that make 90% of the dermal drug content. The most commonly used excipients in the currently approved dermal drugs in the Republic of Croatia are: propylene glycol, lanolin, cetyl alcohol, benzalkonium chloride, chlorocresol, parabens, isopropyl myristate and stearyl alkanates.

Lanolin is one of the oldest emulsifiers used to make dermocosmetic products. Due to the penetration ability in deep layers of epidermis it is used in dry skin care products. The appearance of allergic contact dermatitis is more common in patients who already have atopic dermatitis.

Isopropyl myristate possesses emollient properties, and due to good penetration through the skin it is considered to potentiate the potential irritant effect of other substances as it improves their penetration through the skin.

In 2018, propylene glycol was declared as an allergen due to more often allergic reactions. There was an increased incidence of contact dermatitis after the use of dermocosmetic products for skin with atopic dermatitis.

Stearil heptanoate and due to its similar structure other stearyl alkanates are considered safe for use in dermocosmetic products.

Cetyl alcohol is considered to be safe for use and dermatitis, that may occur after using cetyl alcohol creams, can cause some impurity in the alcohol itself, which is not detected by gas chromatography.

Benzalkonium chloride has a limited concentration in the preparations at 0.1%. It is one of the most common allergens even though due to the hydrophilic structure it is difficult to penetrate through the skin.

Chlorocresol is used as a preservative and if used within permitted concentrations is not a common cause of allergic contact dermatitis

Parabens have the role of preservatives, weakens sensitizers and irritants when applied to normal skin. There are frequent cases of allergic contact dermatitis, and their potentially damaging effect on the endocrine system is examined.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 38 pages, 15 figures and 65 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Lanolin; Isopropyl myristate; Stearyl heptanoate; Cetyl alcohol; Benzalkonium chloride; Chlorocresol; Parabens

Mentor: **Ivan Pepić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivan Pepić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Anita Hafner, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2019.