

# Funkcionalne podloge i pripravci za dermalnu primjenu

---

**Goreta, Renata; Pepić, Ivan**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2014, 70, 551 - 576**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:750618>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-08**



*Repository / Repozitorij:*

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



# Funkcionalne podloge i pripravci za dermalnu primjenu

RENATA GORETA<sup>1</sup>, IVAN PEPIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>YASENKA d.o.o. za proizvodnju i prodaju lijekova i farmaceutskih proizvoda,  
32000 Vukovar

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku tehnologiju, 10000 Zagreb

## UVOD

Funkcionalna barijera rožnatog sloja osnova je zdravlja kože. Brojne bolesti kože nastaju kao posljedica oštećenja barijere kože. Obnova i/ili sprječavanje oštećenja barijere kože ključna su za zdravlje kože i produljenje faza bez pogoršanja bolesti kože. Razumijevanje međudjelovanja topikalnih sirovina/podloga i fizioloških procesa u rožnatom sloju osnova su razvoja funkcionalnih podloga i pripravaka za dermalnu primjenu. Podloge za dermalnu primjenu jedinstveni su pripravci s obzirom da podloga bez uklopljenog lijeka djeluje na kožu. Pored fizičkog učinka (npr. hlađenje ili okluzija površine kože) funkcionalne podloge pozitivno utječu na barijerna svojstva kože.

## EMOLIJENSI

### Hidrofobni emolijensi

Hidrofobni emolijensi tvore na koži tanki ograničeno propusni sloj kojim sprječavaju gubitak vode iz kože. Općenito, koža je nakon primjene hidrofobnih emolijensa meka, elastična i sjajne površine. Pojedini hidrofobni emolijensi imaju posebne učinke na kožu. Tako,  $\alpha$ -linolenska kiselina koju u relativno velikom udjelu sadrže određena biljna masna ulja, jača otpornost staničnih membrana i poboljšava metaboličke procese u koži.

Svojstvo razmazivosti opisuje lakoću kojom se sirovina raspodjeljuje po površini kože. Lipidi izraženih svojstava razmazivosti brzo se apsorbiraju u kožu i ne ostavljaju masni sloj na površini kože, dok oni loših svojstava razmazivosti ostavljaju masni sloj na površini kože i okluzivnog su učinka. Hidrofobne emolijentne sirovine dijele se u četiri kemijske skupine. Najmanje polarne sirovine su ugljikovodici kao npr. vazelin ili parafini. Umjereno polarne sirovine uključuju različite voskove (npr. pčelinji vosak)

i tekuće voštane estere (izopropilmiristat i etilheksilpalmitat) koje se najčešće dobro razmazuju po površini kože. Među polarnim hidrofobnim emolijensima izdvajaju se trigliceridi (npr. trigliceridi srednje duljine lanca) i maslinovo ulje. Silikonska ulja su hidrofobne sirovine s izraženim svojstvom razmazivosti po površini kože. Takva skupina sirovina uključuje različite tvari s karakterističnom poliorganosilikonskom funkcionalnom skupinom. Među najvažnijim su dimetilpoliksiloksan (dimetikon), fenilmetilpoliksiloksan i ciklički metilksiloksan (ciklometikon) (1).

Skupini hidrofobnih emolijensa pripadaju brojne sirovine, a karakteristični primjeri prikazani su tablicom 1.

**Tablica 1.** Karakteristični primjeri hidrofobnih emolijentnih sirovina za izradu složenih podloga za dermalnu primjenu

| SIROVINA                 | ZNAČAJKE   |
|--------------------------|--|
| Vazelin                  | dvofazni sustav gel-strukture: čvrsta faza sastoji se od mikrokristaliničnog izoparafina i <i>n</i> -parafina, tekuća faza (50–80 % ukupnog sastava vazelina) sastoji se od tekućih izoparafina, <i>n</i> -parafina i olefinskih ugljikovodika; koristi se kao emolijens u kremama (10–30 %, <i>m/m</i> ), emulzijama (4–25 %, <i>m/m</i> ), mastima (do 100 %, <i>m/m</i> ); pretežno se zadržava na površini kože i prikladna je sirovina za izradu pokrovnih masti (2)  |
| Parafini                 | po svojstvima su slični vazelinu (15); tekući parafin se koristi u emulzijama kao emolijens (1–32 %, <i>m/m</i> ), losionima kao lubrikant (1–20 %, <i>m/m</i> ) i mastima kao lipofilna podloga (0,1–95 %, <i>m/m</i> ) (2)   |
| Mikrokristalinični vosak | smjesa zasićenih alkana (C <sub>41</sub> –C <sub>57</sub> ); pretežno se koristi kao sredstvo za povećavanje viskoznosti krema i masti; modificira kristaliničnu strukturu smjese voskova i sprječava izlučivanje ulja iz smjese ulja i voskova (2)  |
| Steroli                  | <i>Skvalan</i> se pripravlja hidrogeniranjem skvalena, endogenog lipida podrijetlom iz žlijezda lojnica i prekursorom u sintezi kolesterola (3); <i>Kolesterol</i> se koristi u dermalnim pripravcima zbog emolijentnog učinka i emulgatorskih svojstava (0,3–5 %, <i>m/m</i> ) (2)  |
| Karite maslac            | biljna je mast bogata stearinskom, oleinskom i linolnom kiselinom, provitaminom A, vitaminom E i alantoinom; štiti kožu od vanjskih utjecaja i isušivanja, vraća joj vlažnost i mekoću (3)   |
| Ceramidi                 | razlikuju se po polarnom dijelu molekule i po vrsti masnih kiselina koje grade duge ugljikovodične lance; od masnih kiselina, najčešće su prisutne linolna i $\alpha$ -hidroksi kiseline; stabiliziraju lipide organizirane u lamelarne strukture unutar rožnatog sloja; najčešće se koriste za izradu pripravaka emolijentnog učinka (4)  |
| Biljna masna ulja        | koriste se kao emolijensi, uljni nosači i otapala; oficalna biljna masna ulja u europskoj farmakopeji su: bademovo ulje ( <i>Amygdalae oleum</i> ), boražino ulje ( <i>Borago officinalis oleum</i> ), kikirikijevo ulje ( <i>Arachidis oleum</i> ), kokosovo ulje ( <i>Cocosi oleum</i> ), maslinovo ulje ( <i>Olivae oleum</i> ), noćurkovo ulje ( <i>Oenotherae oleum</i> ), ricinusovo ulje ( <i>Ricini oleum</i> ), sezamovo ulje ( <i>Sesami oleum</i> ), sojino ulje ( <i>Soiae oleum</i> ), suncokretovo ulje ( <i>Helianthi annui oleum</i> ), ulje kukuruznih klica ( <i>Maydis oleum</i> ), ulje pšeničnih klica ( <i>Tritici aestivi oleum</i> ), šafranikino ulje ( <i>Carthami oleum</i> ), laneno ulje ( <i>Lini oleum</i> ), repičino ulje ( <i>Rapae oleum</i> ) (2, 5) |

| SIROVINA                   | ZNAČAJKE  |
|----------------------------|---|
| Polusintetska ulja         | Miglyol <sup>®</sup> 810 i Miglyol <sup>®</sup> 812 smjese su triglicerida zasićenih masnih kiselina; stabilna su prema oksidacijskoj razgradnji; dobre su razmazivosti i podnošljivosti na koži; koriste se za izradu pripravaka za njegu kože i za poboljšavanje prodiranja djelatnih tvari u kožu (3)  |
| Hydrogenirana ulja         | djelomičnim hidrogeniranjem biljnih masnih ulja povećava se njihova viskoznost zbog zasićenja dvostrukih veza masnih kiselina i prevođenja nezasićenih masnih kiselina iz <i>cis</i> - u <i>trans</i> -konfiguraciju; pri hidrogeniranju uvijek nastaje i nešto mono- i di-glicerida koji imaju svojstva emulgatora tipa V/U pa očvrstnulo ulje može vezati i do 16 % vode; oficinalna hidrogenirana biljna masna ulja u europskoj farmakopeji su: hidrogenirano kikirikijevo ulje, hidrogenirano pamukovo ulje, hidrogenirano ricinusovo ulje, hidrogenirano sojino ulje (2, 5)  |
| Voskovi                    | koriste se u smjesama s tekućim parafinom ili biljnim masnim uljima pri čemu se izrađuju dobro razmazive voštane masti; <i>bijeli (pčelinji) vosak</i> povećava viskoznost i stabilizira V/U emulzijske podloge; <i>ulje jojobe</i> je stabilno i podnosi vrlo visoke temperature (do 285°C); zbog sadržaja miristinske kiseline poželjan je sastojak ulja za njegu upaljene i nadražene kože; izvrstan je ovlaživač svih tipova kože, stabilizira pH kože, regenerira kožu; nezamjenjiva je sirovina za poboljšanje elastičnosti kože; primjenjuje se u smjesi s baznim uljima ( $\leq 30\%$ ); <i>karnauba vosak</i> je najveće tvrdoće i tališta u odnosu na druge voskove, često se koristi za izradu bezvodnih balzama za usne; Cutina <sup>®</sup> CP koristi kao emolijens u dermalnim kremama i mastima u udjelu od 1–15 % ( <i>ml/m</i> ), često kao zamjena za cetaceum (3) |
| Esteri                     | u primjeni su najčešće izopropil-miristat, izopropil-palmitat, oleil-oleat (Cetiol <sup>®</sup> ) i decil-oleat (Cetiol <sup>®</sup> V); izopropil-miristat je stabilan prema oksidacijskim i hidrolitičkim utjecajima, često se koristi u pripravcima za dermalnu primjenu kao emolijens koji se dobro širi i prodire u kožu, a bez da ostavlja masni film na koži (2)   |
| Amidi                      | palmitoil-etanolamid je amid koji sadrži masnu kiselinu manjkavu u koži s atopijskim dermatitisom; pretpostavlja se da palmitoil-etanolamid smanjuje svrbež učinkom na kanabinoidne receptore za svrbež u koži (2)  |
| Masne kiseline             | <i>zasićene</i> : laurinska, hidroksilaurinska, miristinska, palmitinska, stearinska, hidroksistearinska, arahidinska, behenska, cerotinska; <i>nezasićene</i> : uljna, linolna, linolenska, arahidonska, ricinolna (3)   |
| Masni (alifatski) alkoholi | <i>čvrsti</i> : cetanol, stearol, cetostearol, laurilni, miristolni, lanolinski; <i>tekući</i> : oleilni, ricinol; <i>cetanol</i> ima emolijentni učinak jer se apsorbira i zadržava u epidermisu, lubrikantni učinak jer omekšava kožu dajući joj baršunastu teksturu, koristi se u dermalnim losionima, kremama i mastima, opažene su alergijske reakcije odgođenog tipa u bolesnika sa zastojskim dermatitisom, križne reakcije preosjetljivosti opažene su s cetostearilnim alkoholom, lanolinom i steartilnim alkoholom; <i>cetostearol</i> se zbog emolijentnih svojstava koristi u emulzijskim pripravcima tipa U/V i V/U (2)  |
| Monogliceridi              | gliceril-monostearat, gliceril-monopalmitat, gliceril-monooleat; acetilgliceril-monostearat, acetilgliceril-monooleat; polioksietilen-gliceril-monolaurat, polioksietilen-gliceril-monooleat (2)  |

| SIROVINA                           | ZNAČAJKE   |
|------------------------------------|--|
| Lecitini                           | lecitini (sastavni su dio membrana stanica) i njihovi sintetski derivati često se koriste kao emolijensi (1,95–15 %, <i>m/m</i> ) u dermalnim kremama i mastima (2)  |
| Trigliceridi srednje duljine lanca | dobro se razmazuju po koži nakon primjene; ne ometaju perspiraciju kože; dobrih su svojstava prodiranja u kožu; dobrih emolijentnih i kozmetičkih svojstava; ne ostavljaju vidljivi sloj nakon primjene na kožu; koriste se u kozmetičkim i ljekovitim pripravcima (masti, kreme, tekuće emulzije) za njegu kože (2)   |
| Lanolin                            | prirodna apsorpcijska baza koju čine voštani esteri nedefiniranog sastava, kolesterol i izokolesterol; dobro je podnošljiv na koži, iako su zabilježene nuspojave u obliku reakcija preosjetljivosti; iz lanolinske baze djelatna tvar se relativno dobro oslobađa i vrlo dobro apsorbira vodu; u prisutnosti vode podliježe oksidacijskoj razgradnji pa se stabilizira antioksidansima (npr. $\alpha$ -tokoferol; 0,001–0,05 %, <i>m/m</i> ); najčešće se koristi pri izradi bezvodnih i V/U emulzijskih podloga; miješanjem s biljnim masnim uljima ili vazelinom izrađuju se emolijentne podloge koje prodiru u kožu (2)  |
| Lanolinski alkoholi-lanalkoli      | pripravljaju se hidrogeniranjem lanolina i stabilniji su prema oksidacijskoj razgradnji u odnosu na lanolin; čvrste su smjese steroidnih i triterpenskih alkohola, uključujući najmanje 30 % kolesterola i 10–13 % izokolesterola; imaju izražena emolijentna svojstva pa se koriste pri izradi podloga za suhu kožu, a pretežno bezvodnih i V/U emulzijskih podloga ( $\approx$ 2 %, <i>m/m</i> ); pri izradi podloga koristi se smjesa vazelina i lanalkola (3–6 %, <i>m/m</i> ) zbog emolijentnih svojstava, a takva se smjesa koristi i za izradu apsorpcijskih baza u udjelu 10–50 % ( <i>m/m</i> ) i bezvodnih podloga emolijentnog učinaka (5–50 %, <i>m/m</i> ) (2)  |
| Emulgirajući voskovi               | složeni su emulgatori koji stvaraju miješani adsorpcijski sloj na graničnoj površini faza emulzijskog sustava, a koji je znatno boljih svojstava u odnosu na adsorpcijski sloj koji nastaje primjenom samo hidrofilnog ili samo lipofilnog emulgatora. <i>Anionski emulgirajući vosak</i> izrađuje se iz cetostearyl (90 %, <i>m/m</i> ) kao lipofilnog emulgatora uz dodatak anionskog hidrofilnog emulgatora: natrijevog dodecilsulfata (10 %, <i>m/m</i> ) (Lanette <sup>®</sup> W) ili natrijevog cetilstearyl sulfata (10 %, <i>m/m</i> ) (Lanette <sup>®</sup> N) (2, 3), miješa se s tekućim parafinom ili bijelim vazelinom u udjelu 3–30 % ( <i>m/m</i> ) pri izradi U/V emulgirajućih podloga; podloga izrađena od anionskog emulgirajućeg voska (80 %, <i>m/m</i> ) i bijelog vazelina (20 %, <i>m/m</i> ) koristi se kao zamjena za sapun pri tretiranju ekcema (2). <i>Neionski emulgirajući vosak</i> (Polawax <sup>®</sup> ) izrađuje se iz cetostearyl kao lipofilnog emulgatora i makrogol-cetostearyl-etera kao neionskog hidrofilnog emulgatora; koriste se kao složeni emulgator i sredstvo za povećavanje viskoznosti u udjelu od 15 % ( <i>m/m</i> ) pri izradi U/V emulgirajućih podloga; podlogama daje naglašena barijerna zaštitna svojstva (2, 3). <i>Kationski emulgirajući vosak</i> izrađuje se iz cetostearyl (90 %, <i>m/m</i> ) i cetrimida, koristi se u ljekovitim mastima, losionima, germicidnim kremama i kremama za djecu (2) |

| SIROVINA                          | ZNAČAJKE   |
|-----------------------------------|--|
| Silikonska ulja – tekući silikoni | laka silikonska ulja (0,4–3 mPa s) izvrsno se razmazuju po površini kože dajući joj baršunast izgled, stvaraju na koži potpuno vodoodbojan tanki sloj; koriste se u kozmetičkim i ljekovitim pripravcima zbog emolijentnog učinka te kada je potrebno osigurati hidrofobni učinak i zaštitna svojstva na površini kože. <i>Dimetikon</i> iz skupine silikonskih ulja moderna je alternativa vazelinu, boljih je kozmetičkih svojstava (npr. manje je mastan u usporedbi s vazelinom), ali manje učinkovit pri smanjivanju transepidermalnog gubitka vlage. <i>Ciklometikon</i> se najčešće koristi pri izradi V/U emulzija pri udjelima 0,1–50 % ( <i>ml/m</i> ) (2) |

Hidrofobne emolijentne sirovine sadrže nezasićene masne kiseline i/ili masne alkohole koje su podložne oksidacijskoj razgradnji zbog utjecaja svjetlosti, zraka i topline. S ciljem sprječavanja oksidacijske razgradnje u podloge se najčešće dodaju sljedeći antioksidansi:  $\alpha$ -tokoferol (0,05–0,75 %), esteri galne kiseline (etil-, propil-, okt-il-, lauril-, decilgalat) (0,05–0,1 %), butilhidroksianisol (0,005–0,02 %), butilirani hidroksitoluen (0,005–0,02 %), esteri askorbinske kiseline (miristil-, palmitil-, stearilaskorbat) (0,01–0,015 %) (1).

### Hidrofilni emolijensi

Hidrofilni emolijensi obuhvaćaju tvari koje opskrbljuju kožu vodom (ovlaživači) i tvari koje vežu vodu (humektansi). Polihidrični alkoholi (glicerol, propilenglikol, butilenglikol, sorbitol, manitol) i tekući polietilenglikoli dobri su humektansi koji se dodaju dermalnim pripravcima radi održavanja vlažnosti i sprječavanja gubitka vlage iz pripravka. Nakon dermalne primjene takvih pripravaka polihidrični alkoholi djeluju kao ovlaživači kože.

**Tablica 2.** Osnovne značajke polihidričnih alkohola koje se mogu koristiti za izradu funkcionalnih podloga (2)

| SIROVINA       | ZNAČAJKE  |
|----------------|---|
| Glicerol       | koristi se u pripravcima kao humektans u udjelima ne većim od 30 % ( <i>ml/m</i> )  |
| Propilenglikol | koristi se najčešće u udjelima od 15 % ( <i>ml/m</i> ) kao humektans i kao podloga, osobito za tvari nestabilne ili netopljive u vodi; apsorbira se nakon primjene na oštećenu kožu; iritira sluznice ili kožu ako se primjeni u okluzivnim uvjetima; primjenjuje se za liječenje brojnih kožnih poremećaja (npr. ihtioza, seboroični dermatitis) jer pored učinka ovlaživanja djeluje kao keratolitik i antimikrobik |
| Sorbitol       | koristi se u dermalnim pripravcima u udjelima 3–15 % ( <i>ml/m</i> ) kao humektans ili općenito za izradu emulzija u udjelima 2–18 % ( <i>ml/m</i> )  |
| Butilenglikol  | uglavnom označava 1,3-butandiol, a može označavati i 2,3-butandiol; koristi se u pripravcima kao humektans; manje često iritira kožu u usporedbi s propilenglikolom   |

*Laktatna kiselina* ( $\alpha$ -hidroksi kiselina) komponenta je prirodnih čimbenika ovlaživanja (*Natural Moisturizing Factors*, NMF) i čini 12 % ukupnog sastava NMF. Primjenjuje se u topikalnim pripravcima već nekoliko desetljeća kao pufer i ovlaživač pri udjelima 0,015–6,6 % (*m/m*) te pri  $\text{pH} \geq 5$  (pri  $\text{pH} < 5$  smanjuje se apsorpcija laktatne kiseline zbog ionizacije) (6). Laktatna kiselina smanjuje koheziju korneocita što uzrokuje njihovu ubranu izmjenu. Za liječenje ihtioze i suhe kože obično se primjenjuje laktatna kiselina pri koncentraciji do 12 % (*m/m*), a pretpostavlja se da potiče sintezu ceramida i poboljšava barijernu funkciju rožnatog sloja. Laktatna kiselina pri većim koncentracijama oštećuje kožu i sluznice zbog kiselog pH. Nakon primjene pripravaka može nastupiti peckanje i žarenje kože. Nuspojave pripravaka s laktatnom kiselinom ovise o tipu emulzije; kod emulzija tipa V/U manja je učestalost nuspojava u odnosu na emulzije tipa U/V. Tijekom primjene pripravaka s laktatnom kiselinom povećana je osjetljivost kože na UV-zračenje (3, 6).

*Derivati 2-pirolidon-5-karboksilne kiseline* svrstavaju se među najjače ovlaživače. 2-pirolidon-5-karboksilna kiselina (PCA) fiziološki je prisutna u rožnatom sloju u obliku natrijeve soli i čini oko 12 % ukupnog sastava NMF (oko 2 % suhe tvari rožnatog sloja). Zadržavanje vode u rožnatom sloju značajno se povećava s povećanjem udjela PCA u rožnatom sloju. PCA je sigurna pri topikalnoj primjeni i ne uzrokuje iritacije. Natrijeve i kalijeve soli PCA izvrsno ovlažuju kožu. Utvrđeno je da pripravak s 5 % (*m/m*) natrijevog pirolidonkarboksilata u rožnatom sloju značajno povećava obim vezanja vode u usporedbi s kontrolnim pripravkom bez humektansa, dok je učinkovitost smanjivanja suhoće kože približno jednaka sličnim pripravcima s ureom. Pored učinka ovlaživanja, arginin-PCA obnavlja stanice epidermisa kože, a lizin-PCA uspostavlja fiziološki pH kože (3, 6).

*Urea* se često primjenjuje u kozmetičkim pripravcima kao ovlaživač, ali i u pripravcima za liječenje dermatosa povezanih s izrazito suhom kožom. Urea poboljšava zacjeljivanje rana, dok pri visokim koncentracijama ima keratolitički učinak (3).

*Hijaluronska kiselina* je glavna strukturna sastavnica izvanstaničnog matriksa dermisa i fiziološki prisutna u obliku natrijeve soli. Molekule hijaluronske kiseline vežu vodu i funkcioniraju kao lubrikanti između kolagenskih i elastičnih vlakana. Vodena otopina čiste hijaluronske kiseline (2 %, *m/m*) može vezati i do 98 % vode pri čemu se oblikuje hidrogel. Otopine hijaluronske kiseline velike molekulske mase stvaraju elastični film na površini kože. S povećanjem molekulske mase povećava se agregacija i umrežavanje molekula hijaluronske kiseline, a film bolje prijanja na površinu kože. *Složeni ovlaživači* tržišno su dostupni (npr. Lactil<sup>®</sup>), a svojim sastavom oponašaju sastav prirodnih čimbenika ovlaživanja. Složeni ovlaživači najčešće se koriste u hidratantnim pripravcima ( $\leq 5$  %, *m/m*) (3, 6).

*Dekspantenol* primijenjen topikalno prodire u kožu gdje se pretvara u D-pantotensku kiselinu (vitamin B5) i ubrzava oporavak kožne barijere, poboljšava hidrataciju rožnatog sloja i smanjuje crvenilo kože uzrokovano iritacijom. Dekspantenol se često

primjenjuje u dermalnim pripravcima zbog svojstva ovlaživanja i smirivanja kože. Sadrže ga i topikalni pripravci za rinitis, konjunktivitis, opekline od sunca i zacjeljivanje rana, uglavnom pri koncentraciji od 2 % (*m/m*) (6).

*Kolagen* je složene proteinske strukture i visoke sposobnosti zadržavanja vode te se često koristi u kozmetičkim pripravcima. U današnje vrijeme biljni su proteini alternativa životinjskim proteinima. Pogodni izvori su pšenica, riža, soja i zob. Mogu se koristiti proteini u izvornom obliku, ali ipak se najčešće koriste hidrolizirani proteini ili molekule srednje molekulske mase zbog bolje topljivosti. Problemi pri skladištenju mogu nastati zbog promjene boje ili mirisa, a potrebna je i veća količina konzervansa u pripravcima takvog sadržaja. Aminokiseline su dio NMF-a i čine oko 40 % suhe mase rožnatog sloja. Zbog relativno male molekulske mase značajno bolje prodiru u kožu u odnosu na proteinske hidrolizate (6).

Kao hidrofilni emolijesi koriste se još i *amonijev alginat*, *polidekstroza*, *trehaloza* i *ksilitol* (2).

## SLOŽENE PODLOGE ZA DERMALNU PRIMJENU

Brojni se zahtjevi postavljaju pred podloge za dermalnu primjenu s obzirom da imaju ključnu ulogu u obnovi i/ili sprječavanju oštećenja barijere kože. Glavni zahtjevi za dermalne podloge su: (*i*) fiziološka kompatibilnost, (*ii*) kemijska i mikrobiološka stabilnost, (*iii*) mogućnost vezanja vode i tekućih sirovina, (*iv*) kompatibilnost s farmaceuticima i kozmeceuticima, (*v*) primjereno oslobađanje farmaceutika ili kozmeceutika, (*vi*) primjerena reološka svojstva koja omogućuju dobru razmazivost, (*vii*) primjerena svojstva taljenja (talište  $\approx 40^{\circ}\text{C}$ ) s obzirom na temperaturu površine kože ( $\approx 32^{\circ}\text{C}$ ). S obzirom da takvim zahtjevima ne mogu udovoljiti jednostavni sustavi, dermalne su podloge složeni sustavi izrađeni od više jednostavnih sustava uz dodatak antioksidansa, konzervansa, emulgatora i drugih pomoćnih tvari. Sastav podloge potrebno je prilagoditi statusu kože (zdrava, povrijeđena, bolesna) i tipu kože (masna, suha) te posebnostima područja kože (npr. sluzokoža, dlakavost) i stadiju bolesti (akutni ili kronični) (7). Brojni su načini na osnovu kojih se mogu podijeliti i kategorizirati podloge. U ovome radu podloge su podijeljene s obzirom na to sadrže li vodu ili ne.

### Složene podloge koje ne sadrže vodu

Podloge koje ne sadrže vodu (bezvodne podloge) (tablica 3.) pretežno se koriste za izradu zaštitnih (pokrovnih) dermalnih pripravaka i za čišćenje kože. Takve podloge nisu namijenjene za primjenu na većim površinama kože jer stvaraju nepropustan (okluzivni) sloj koji sprječava odvijanje normalnih fizioloških procesa u koži (7).

*Hidrofobne bezvodne podloge* adsorbiraju relativno malu količinu vode. Tipične sirovine za njihovu izradu su vazelin, čvrsti i tekući parafni, biljna masna ulja, prirodni



i sintetski trigliceridi, voskovi i tekući polialkilsiloksani. S obzirom na kemijsku strukturu navedene sirovine moguće je svrstati u gelove ugljikovodika (npr. vazelin ili parafini) i lipogelove (biljna masna ulja prirodni i sintetski trigliceridi, voskovi) (1).

*Hidrofilne bezvodne podloge* izrađuju se iz sirovina koje se miješaju s vodom, a obično su smjese tekućih i čvrstih makrogola (1).

*V/U emulgirajuće podloge – apsorpcijske baze.* Gelovi ugljikovodika (npr. vazelin, parafini) i lipogelovi (hidrogenirana ulja, trigliceridi srednje duljine lanca, voskovi) (tablica 1.) uz dodatak lipofilnih emulgatora (kolesterol, lanolinski alkoholi, sorbitanski esteri, monogliceridi i masni alkoholi) tvore podloge koje se odlikuju velikom sposobnošću apsorpcije vode i nazivaju se apsorpcijskim bazama (1).

*U/V emulgirajuće podloge – isperive podloge.* Parafinski ugljikovodici i trigliceridi uz dodatak hidrofilnih emulgatora tvore podloge koje mogu vezati vodu u relativno velikom udjelu. Kao hidrofilni emulgatori najčešće se koriste polisorbati, cetostearilni esteri i eteri masnih kiselina s makrogolima kao i složeni emulgatori (npr. emulgirajući vosak) (tablica 3.). Takve podloge lako se uklanjaju s površine kože (1).

U/V i V/U emulgirajuće podloge izrađuju se kao bezvodni sustavi. Kompatibilne su s većinom djelatnih tvari. Zbog sadržaja emulgatora lakše se uklanjaju s površine kože u usporedbi s primjerice masnim podlogama gelova ugljikovodika ili lipogelova. U prisutnosti vode pri čišćenju kože stvara se emulzija na površini kože pri čemu se hidrofobni emulijens dispergira u sitne kapljice hidrofilnih svojstava površine koje se lako uklanjaju s površine kože (7).

### Složene podloge koje sadrže vodu

Dodatkom vode u V/U emulgirajuće podloge nastaju emulzije tipa V/U (apsorpcijske baze), dok dodatkom vode u U/V emulgirajuće podloge nastaju emulzije tipa U/V (isperive podloge). Isperive podloge lakše se uklanjaju s površine kože nego apsorpcijske baze. Iz oba emulzijska sustava djelatna tvar se zadovoljavajuće oslobađa, iako je brzina oslobađanja djelatne tvari iz isperivih podloga veća u odnosu na apsorpcijske baze. Emulzijske podloge imaju znatno šire mogućnosti primjene u usporedbi s bezvodnim podlogama zbog: (i) boljeg izgleda i dobrih reoloških svojstava vezano za primjenu i zadržavanje pripravka na površini kože, (ii) subjektivno ugodnijeg osjećaja kojega ostavljaju nakon primjene na kožu, (iii) mogućnosti bolje apsorpcije i učinka hidrofilnih i lipofilnih tvari otopljenih/dispergiranih u vodenoj ili lipofilnoj fazi konačnog pripravka. Hidrolipidni film kože čini uravnoteženi omjer vlage i lipida (1, 3, 7). Masne tvari u hidrolipidnom filmu odraslih ljudi potječu uglavnom iz žlijezda lojnica (sebacealni lipidi) i manjim dijelom od epidermalnih stanica (epidermalni lipidi). Površinski lipidi sadrže oko 10 % skvalena (prekursor u biosintezi kolesterola), 2,5 % estera sterola, 1,5 % sterola, 22 % voštanih estera, 25 % triglicerida, 10 % mono- i diglicerida, 25 % slobodnih masnih kiselina i 4 % drugih lipida. Hidrofilne tvari potječu iz žlijezda znojnice i međustaničnih prostora, gdje se nalazi smjesa humektansa

**Tablica 3.** Karakteristični primjeri složenih bezvodnih podloga za dermalnu primjenu (2, 7, 8)

| <b>NAZIV</b>  | <b>SASTAV (MASENI UDJEL)</b>   | <b>NAMJENA</b>   |
|---|--|--|
| <b>Podloga za ljekovite masti</b><br><i>Excipiens ad unguenta</i>                     | bijeli vazelin (85 %), lanolin (5 %), bijeli vosak (5 %), cetostearol (5 %)  | podloga za izradu ljekovitih masti s površinskim djelovanjem |
| <b>Makrogolna podloga I</b><br><i>Excipiens macrogoli I</i>                           | makrogol 400 (60 %), makrogol 4000 (40 %)  | hidrofilna podloga za ljekovite masti                        |
| <b>Makrogolna podloga II</b><br><i>Excipiens macrogoli II</i>                         | makrogol 300 (50 %), makrogol 1500 (50 %)  | hidrofilna podloga za ljekovite masti                        |
| <b>Emulgirajuća podloga</b><br><i>Excipiens emulsificans</i>                          | bijeli vazelin (50 %), emulgirajući vosak (30 %), tekući parafin (20 %)  | podloga za izradu ljekovitih masti-emulzija tipa U/V         |
| <b>Anionska emulgirajuća podloga I</b><br><i>Excipiens emulsificans anionicum I</i>   | bijeli vazelin (34 %), cetanol (30 %), tekući parafin (20 %), lanolin (10 %), bijeli vosak (3 %), natrijev dodecilsulfat (3 %) | podloga za izradu ljekovitih masti-emulzija tipa U/V         |
| <b>Anionska emulgirajuća podloga II</b><br><i>Excipiens emulsificans anionicum II</i> | natrijev dodecilsulfat (triturat, 50 %) (10 %), sorbitan-monostearat (20 %), bijeli vazelin (20 %), tekući parafin (50 %)      | podloga za izradu ljekovitih masti-emulzija tipa U/V         |
| <b>Neionska emulgirajuća podloga</b><br><i>Excipiens emulsificans nonionicum</i>      | cetanol (30 %), tekući parafin (25 %), bijeli vazelin (20 %), polisorbat 60 (12 %), lanolin (10 %), bijeli vosak (3 %)         | podloga za izradu ljekovitih masti-emulzija tipa U/V         |
| <b>Lanalkolna podloga I</b><br><i>Excipiens lanalcoli I</i>                           | tekući parafin (60 %), čvrsti parafin (24 %), bijeli vazelin (10 %), lanalkol (6 %)  | podloga za izradu ljekovitih masti-emulzija tipa V/U         |
| <b>Lanalkolna podloga II</b><br><i>Excipiens lanalcoli II</i>                         | cetostearol (0,5 %), lanalkol (6 %), bijeli vazelin (93,5 %)   | podloga za izradu ljekovitih masti-emulzija tipa V/U         |
| <b>Lanalkolna podloga III</b><br><i>Excipiens lanalcoli III</i>                       | lanalkol (2,5 %), sorbitan- i gliceril-monooleat (3 %), bijeli vazelin (94,5 %)  | podloga za izradu ljekovitih masti-emulzija tipa V/U         |

(12 % natrijevog pirolidonkarboksilata, 7 % uree, 1,5 % amonijaka, glukozamin, keratin, mliječna i mokraćna kiselina, 18 % kloridate natrija i kalija, 12 % laktata, 0,5 % citrata te različite aminokiseline) (9).

Emulzijske podloge primjereno uravnoteženog sastava hidrofilnih i hidrofobnih emolijensa optimalno hidratiziraju kožu i nadoknađuju nedostatne lipide u površinskim slojevima kože (3).

Prema ionskoj prirodi složenog emulgatora postoje neionske, anionske i kation-ske podloge. Tip emulzijske podloge ovisi o: (i) o smještaju emulgatora u pojedine faze emulzijskog sustava, odnosno ukupnoj HLB-vrijednosti emulgatora i/ili smjese emulgatora, (ii) o udjelima vodene ili hidrofobne faze emulzijskog sustava, (iii) dinamičkim uvjetima pri postupku emulgiranja (3). Mikrobiološku stabilnost podloga moguće je osigurati etanolom, izopropanolom i propilenglikolom pri koncentraciji od oko 20 % u vodenoj fazi podloge. Potrebno je naglasiti da se navedene tvari ne smatraju konzervansima u užem smislu te da pri ovoj koncentraciji mogu značajno utjecati na penetraciju lijeka u kožu. Za mikrobiološku stabilizaciju podloga najčešće

**Tablica 4.** Primjeri složenih podloga koje sadrže vodu (2, 7, 8)

| NAZIV   | SASTAV (MASENI UDJEL)   | NAMJENA  |
|---|---|--|
| <b>PODLOGE EMULZIJSKOG U/V TIPA</b>   |   |  |
| <b>Emulgirajuća podloga s vodom</b><br><i>Excipients emulsificans aquosum</i>                             | pročišćena voda (69,9 %), emulgirajuća podloga (30 %), prašak za konzerviranje (0,1 %)  | hidratizirajuća podloga za izradu ljekovitih masti; isperiva podloga |
| <b>Neionska emulgirajuća podloga s vodom I</b><br><i>Excipients emulsificans nonionicum aquosum I</i>     | pročišćena voda (59,8 %), neionska emulgirajuća podloga (40 %), metil-benzoat (0,2 %)   | hidratizirajuća podloga za izradu ljekovitih masti; isperiva podloga |
| <b>Neionska emulgirajuća podloga s vodom II</b><br><i>Excipients emulsificans nonionicum aquosum II</i>   | polisorbat 60 (5 %), cetostearilni alkohol (10 %), glicerol 85 %-tni (10 %), bijeli vazelin (25 %), sorbatna kiselina (0,1 %), pročišćena voda (49,9 %)   | hidratizirajuća podloga za izradu ljekovitih masti; isperiva podloga |
| <b>Neionska emulgirajuća podloga s vodom III</b><br><i>Excipients emulsificans nonionicum aquosum III</i> | glicerilmonostearat 60 (4 %), cetanol (6 %), trigliceridi srednje duljine lanca (7,5 %), bijeli vazelin (25,5 %), makrogol-20-glicerilmonostearat (7 %), propilenglikol (10 %), pročišćena voda (40 %)          | hidratizirajuća podloga za izradu ljekovitih masti; isperiva podloga |
| <b>Neionska emulgirajuća podloga s vodom IV</b><br><i>Excipients emulsificans nonionicum aquosum IV</i>   | sorbitanmonostearat (2 %), makrogol-8-stearat (2 %), glicerol 85 %-tni (5 %), trigliceridi srednje duljine lanca (5 %), bezvodna limunska kiselina (0,07 %), kalijev sorbat (0,14 %), pročišćena voda (85,79 %) | hidratizirajuća podloga za izradu ljekovitih masti; isperiva podloga |
| <b>Anionska emulgirajuća podloga s vodom I</b><br><i>Excipients emulsificans anionicum aquosum I</i>      | pročišćena voda (59,9 %), anionska emulgirajuća podloga (40 %), prašak za konzerviranje (0,1 %)   | hidratizirajuća podloga za izradu ljekovitih masti; isperiva podloga |

| NAZIV  | SASTAV (MASENI UDJEL)   | NAMJENA   |
|--|---|---|
| <b>Anionska emulgirajuća podloga s vodom II</b><br><i>Excipients emulsificans anionicum aquosum II</i> | cetostearilni alkohol (21 %), 2-etilheksilaurat (10 %), glicerol 85 %-tni (5 %), bezvodna limunska kiselina (0,07 %), kalijev sorbat (0,14 %), pročišćena voda (63,79 %)  | hidratizirajuća podloga za izradu ljekovitih masti; isperiva podloga            |
| <b>Excipial® U Hydro lotion</b><br>Spirig Pharma AG<br>(www.spirig.com.hr)                             | urea (2 %), lipidi (11 %)   | liposomima funkcionalizirana hidratizirajuća podloga za izradu ljekovitih masti |
| <b>PODLOGE EMULZIJSKOG V/U TIPa</b>  |   |   |
| <b>Lanalkolna podloga s vodom</b><br><i>Excipients lanalcoli aquosum</i>                               | pročišćena voda (50 %), lanalkolna podloga (50 %)   | emolijentna podloga za izradu ljekovitih masti; apsorpcijska baza               |
| <b>Lanolinska podloga</b><br><br><i>Excipients leniens</i>   | maslinovo ulje (48,6 %), pročišćena voda (29,7 %), lanolin (8 %), kakaovo ulje (4 %), stearinska kiselina (4 %), cetanol (4 %), lecitin (1 %), kolesterol (0,6 %), tokoferol (0,1 %)<br><br>pčelinji vosak (7 %), cetilpalmitat (8 %), kikirikijevo ulje (60 %), pročišćena voda (25 %) | emolijentna podloga   |
| <b>Excipial® U Lipolotion</b><br>Spirig Pharma AG<br>(www.spirig.com.hr)                               | urea (4 %), lipidi (36 %)   | liposomima funkcionalizirana emolijentna podloga za izradu ljekovitih masti     |
| <b>PODLOGE TIPa HIDROGEOLOVA</b>   |   |   |
| <b>Gel karbomera pH 5</b>  | karbomer 35000 (1 %), trometamol (0,5 %), dihidrični dinatrijev edetat (0,1 %), propilenglikol (10 %), pročišćena voda (88,4 %)   | hidrofilna podloga za izradu hidrogelova  |
| <b>Gel karbomera pH 6,5</b>  | karbomer 35000 (1 %), trometamol (1 %), dihidrični dinatrijev edetat (0,1 %), propilenglikol (10 %), pročišćena voda (87,9 %)   | hidrofilna podloga za izradu hidrogelova  |
| <b>Gel karmeloze</b>   | natrijeva sol karboksimetilceluloze 600 (5 %), glicerol 85 %-tni (10 %), sorbatna kiselina (0,1 %), kalijev sorbat (0,1 %), pročišćena voda (84,8 %)  | hidrofilna podloga za izradu hidrogelova  |
| <b>Gel hidroksietilceluloze</b>  | hidroksietilceluloza 10000 (2,5 %), glicerol 85 %-tni (10 %), sorbatna kiselina (0,1 %), kalijev sorbat (0,1 %), pročišćena voda (87,3 %)   | hidrofilna podloga za izradu hidrogelova  |

se koriste sljedeći konzervansi: derivati parabena (metil-, etil-, propil-, i butilparaben) (0,01–0,2 % pri pH 4–8), sorbatna kiselina (0,1–0,2 % pri pH<5), benzoatna kiselina (0,15–0,5 % pri pH<5), benzilni alkohol (0,5–2,0 % pri pH 5–6), fenoksietanol (0,5–1,0 % pri pH 4–9), feniletil alkohol (0,3–0,5 % pri pH 4–5) (1).

Hidrogelovi kao podloge za dermalnu primjenu sadrže relativno veliki udjel vode (80–90 %, *m/m*). Hidratiziraju kožu, a zbog isparavanja vode s površine kože imaju izražen učinak hlađenja. Hidrogelovi su podloge primjerene masnoj koži i za primjenu tijekom ljeta, dok su uljni gelovi primjereni suhoj koži i za primjenu tijekom zime (3). Za izradu podloga u obliku hidrogelova najčešće se koriste sljedeće gelirajuće tvari: natrijeva karboksimetilceluloza, derivati poliakrilne kiseline (karbopoli, karbomeri) (0,5–2 %, *m/m*), metilceluloza, hidroksietilceluloza, polivinilpirolidon, guar-guma ( $\leq 2,5$  %, *m/m*), natrijev alginat (1–10 %, *m/m*); smjesa  $\alpha$ -,  $\epsilon$ - i  $\epsilon$ -kara-genana (0,1–1,2 %, *m/m*) stvara hidrogel koji se dobro razmazuje i širi po površini kože, a oslobađanje je djelatne tvari kontrolirano procesom difuzije (2). Iako se hidrogelovi najčešće izrađuju iz sintetski gelirajućih tvari moguće ih je izraditi i iz površinski aktivnih tvari pri čemu se u podlozi stvaraju strukture tekućih kristala najčešće lamelarne ili kubične organizacije (1).

## FUNKCIONALIZIRANJE SLOŽENIH PODLOGA LIPIDNIM NANOVEZIKULAMA

### Liposomi

Liposomi su sferične nanovezikule građene od fosfolipida. U vodeni odjeljak liposoma uklapaju se hidrofilne tvari dok se u fosfolipidni odjeljak uklapaju lipofilne tvari; primjerice vazodilatatori (minoksidil), biljni ekstrakti, UV-filtri, aminokiseline, antioksidansi (koenzim Q 10, likopen, karotenoidi, tokoferoli) (10, 11).

»Prazni liposomi« imaju izražen učinak hidratacije i obnove lipida površine kože. Fosfolipidni sastav membrana liposoma moguće je relativno dobro približiti lipidnoj kompoziciji rožnatog sloja. Nakon dermalne primjene podloge funkcionalizirane liposomima nastupa fuzija membrana liposoma s površinskim slojem kože pri čemu se nadoknađuju nedostadni lipidi rožnatog sloja. Istodobno, liposomi značajno povećavaju hidrataciju kože zbog relativno velikog udjela vode unutar vodenih odjeljaka liposoma. Tržišno su raspoložive koncentrirane nanosuspenzije liposoma ( $\geq 20$  %, *m/m*) (Natipide<sup>®</sup> II, Nattermann PL) koje se dispergiraju u složene podloge u završnoj fazi njihove izrade, a pri čemu se izrađuju funkcionalne složene podloge.

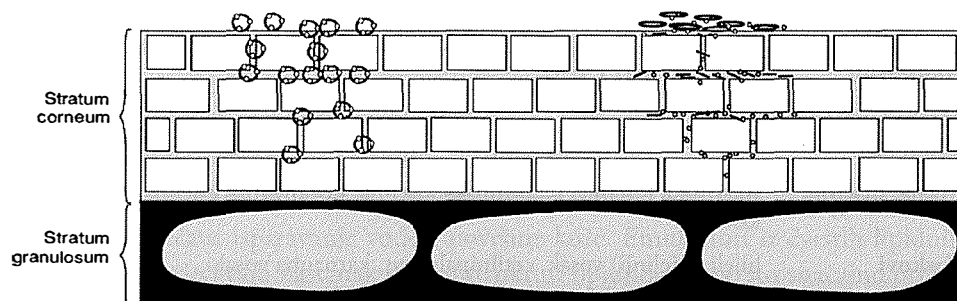
Fizička nestabilnost liposoma u emulzijskim podlogama U/V tipa najčešće je vezana uz agregaciju liposoma i/ili njihovu fuziju s monoslojem emulgatora na površini kapljice uljne faze emulzije. Agregaciju je moguće smanjiti oblaganjem liposoma polietilenglikolima. Kemijska nestabilnost liposoma povezana je pretežno s oksidacijskom i/ili hidrolitičkom razgradnjom fosfolipida. Hidrolitičku razgradnju fosfolipida

moguće je smanjiti prilagođavanjem pH vrijednosti gotove podloge, dok se oksidacijska razgradnja fosfolipida smanjuje dodatkom antioksidansa u konačnu funkcionalnu podlogu (10, 11).

### Deformabilni liposomi

Deformabilni liposomi (transferosomi, etosomi) su vezikule veličine 200–300 nm izrađene pretežno od fosfolipida uz dodatak rubnog aktivatora što rezultira stvaranjem deformabilnog dvosloja (slika 1.). Najčešće sadrže površinski aktivne tvari (10–25 %, *m/m*) i etanol (3–10 %, *m/m*) (11).

Zbog povećane elastičnosti membrana deformabilnih liposoma povećano je njihovo prodiranje kroz rožnati sloj prema dubljim slojevima kože (slika 1.). Dosadašnja ispitivanja pokazuju da su deformabilni liposomi učinkoviti nosači aktivnih tvari namijenjenih dermisu kože (npr. prekursora biosinteze kolagena, elastina, glikozaminoglikana). Istodobno, manje su primjereni za nadomještanje lipida rožnatog sloja jer kroz njega u određenoj mjeri prolaze u intaktnom obliku. Također je potrebno naglasiti da je nakon funkcionaliziranja podloga deformabilnim liposomima potrebno ispitati mogući sistemski učinak uklopljenih djelatnih tvari zbog njihove moguće transdermalne apsorpcije (11, 12, 13).



**Slika 1.** Ovisnost elastičnosti membrane vezikule na učinkovitost apsorpcije vezikule i/ili djelatne tvari u pojedine slojeve kože; intaktno deformabilne vezikule prodiru kroz rožnati sloj (lijevo); fuzija/disocijacija liposoma na površini kože i oslobađanje djelatne tvari (desno) (12).

Općenito je moguće izdvojiti sljedeće prednosti deformabilnih liposoma: (*i*) relativno jednostavno prilagođavanje proizvodnje industrijskom mjerilu i (*ii*) okluzivni učinak podloge nije nužan za učinkovitost dermalne i/ili transdermalne apsorpcije intaktnih deformabilnih liposoma s uklopljenom djelatnom tvari. Danas još uvijek nisu tržišno dostupni deformabilni liposomi definiranih fizičko-kemijskih svojstava koji bi se jednostavno mogli koristiti pri izradi funkcionalnih podloga (11, 12, 13).

## FUNKCIONALIZIRANJE SLOŽENIH PODLOGA LIPIDNIM NANOČESTICAMA

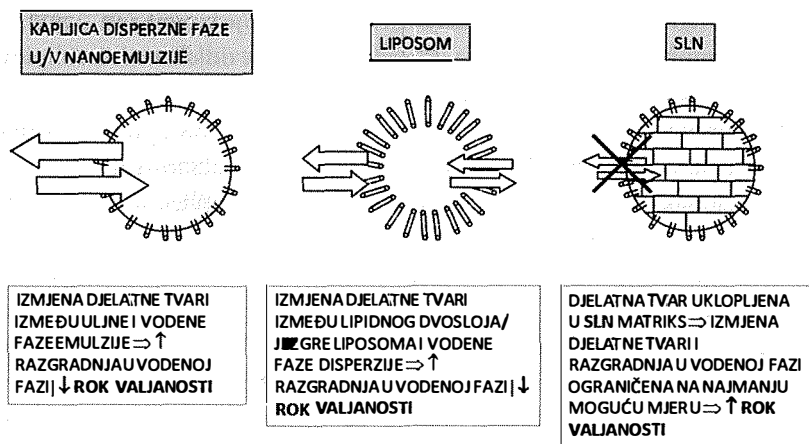
### Čvrste lipidne nanočestice

Čvrste lipidne nanočestice (*Solid Lipid Nanoparticles; SLN*) prva su generacija lipidnih nanočestica. Istraživanje i razvoj lipidnih nanočestica započelo je 90-tih godina s ciljem razvoja sustava poboljšanih svojstava u odnosu na liposome. Općenito su lipidne nanočestice fizički i kemijski stabilnije u emulzijskim podlogama u odnosu na liposome. Poboljšana stabilnost takvih sustava osigurava zadovoljavajući rok valjanosti takvih funkcionalnih podloga. Čvrste lipidne nanočestice odvođe se od U/V nanoemulzija, odnosno njihova se priprava osniva na jednostavnoj zamjeni tekućih lipida (ulja) s lipidima koji su u čvrstom agregatnom stanju pri sobnoj (20–25°C) i/ili temperaturi površine kože (32°C). Takvim postupkom izrađuju se sustavi veličine od 40 do 1000 nm; s povećavanjem udjela lipida povećava se veličina čvrstih lipidnih nanočestica (14).

Tablica 5. Karakteristične sirovine za izradu čvrstih lipidnih nanočestica (14)

| SKUPINA                           | SIROVINE  |
|-----------------------------------|---|
| <b>Trigliceridi</b>               | gliceril-tridekanoat, gliceril-trilaurat, gliceril-tripalmitat, gliceril-tristearat, hidrogenirani kokogliceridi (Softisan <sup>®</sup> 142), Witepsol <sup>®</sup> W 35, Witepsol <sup>®</sup> H 35, Witepsol <sup>®</sup> H 42, Witepsol <sup>®</sup> E 85  |
| <b>Parcijalni trigliceridi</b>    | gliceril-behenat (Compritol <sup>®</sup> 888 ATO), gliceril-palmitostearat (Precirol <sup>®</sup> ATO 5)  |
| <b>Masni (alifatski) alkoholi</b> | cetanol   |
| <b>Masne kiseline</b>             | stearinska kiselina, palmitinska kiselina, dekanatna kiselina, behenska kiselina  |
| <b>Voskovi</b>                    | bijeli (pčelinji) vosak, cetilnipalmitat, karnauba vosak  |
| <b>Steroli</b>                    | kolesterol  |
| <b>Emulgatori / koemulgatori</b>  | lecitini iz soje (Lipoid <sup>®</sup> S 75, Lipoid <sup>®</sup> S 100), lecitini iz jaja (Lipoid <sup>®</sup> E 80), fosfatidilkolin (Epikuron <sup>®</sup> 170, Epikuron <sup>®</sup> 200), Pluronic <sup>®</sup> (F68, L62, F127), poloksamini (908), tiloksapol, Tween <sup>®</sup> (20, 60, 80), Na-kolat, Na-glikokolat, Na-taurokolat, Na-taurodeoksikolat, dioktil-Na-sulfosukcinat, trimetilamonijev bromid, Brij <sup>®</sup> (30, 76, 98), PEG, PVA |

Nanosuspenzija čvrstih lipidnih nanočestica je disperzija čvrstih lipida (0,1–30 %, *m/m*) u vodi stabilizirana emulgatorima/koemulgatorima (0,5–5 %, *m/m*). Čvrste lipidne nanočestice građene su pretežno od fizioloških i biorazgradivih lipida. Hidrofobni emolijensi koji najčešće grade čvrste lipidne nanočestice prikazani su tablicom 5 (14).



**Slika 2.** Čvrste lipidne nanočestice (SLN) značajno povećavaju stabilnost uklopljenih djelatnih tvari u usporedbi s djelatnim tvarima uklopljenim u hidrofobnu fazu U/V nanoemulzije i vodeni i/ili fosfolipidni odjeljak liposoma (prilagođeno prema 14).

Funkcionaliziranje podloga čvrstim lipidnim nanočesticama relativno je jednostavno kada se koriste čvrste lipidne nanočestice primjerene stabilnosti u takvim podlogama. Čvrste lipidne nanočestice moguće je primiješati u složene emulzijske ili podloge tipa hidrogela u udjelu do 5 % (*m/m*) u završnoj fazi njihove izrade. Istodobno, izrazito koncentrirane i viskozne nanosuspencije čvrstih lipidnih nanočestica pri udjelima 30–40 % (*m/m*) moguće je koristiti kao gotovu funkcionalnu podlogu. Čvrste lipidne nanočestice koriste se kao nosači brojnih djelatnih tvari (npr. retinol, retinilpalmitat, vitamin E, tokoferol-acetat, koenzim Q10) prvenstveno radi poboljšavanja njihove dermalne apsorpcije i stabilnosti (slika 2.).

Čvrste lipidne nanočestice nakon primjene stvaraju film okluzivnog učinka na koži koji sprječava isparavanje vode s površine kože. Emulgatori iz čvrstih lipidnih nanočestica sprječavaju nastanak pora u strukturi lipidnog filma, što značajno pridonosi okluzivnom učinku čvrstih lipidnih nanočestica. Nasuprot tome, lipidni filmovi na površini kože koji nastaju iz lipida koji nisu u obliku lipidnih nanočestica imaju značajno manji okluzivni učinak u odnosu na okluzivni učinak filmova nastalih iz čvrstih lipidnih nanočestica (14).

### Nanostrukturirani lipidni nosači

Nanostrukturirani lipidni nosači (*Nanostructured Lipid Carriers, NLC*) su lipidne nanočestice građene iz smjese čvrstih i tekućih lipida u omjerima od 70:30 do 99,9:0,1. Izrađuju se u obliku suspenzija nanostrukturiranih lipidnih nosača u vodenoj sredini pri udjelima do 50 % (*m/m*). Hidrofobne emolijentne sirovine za izradu nanostrukturiranih lipidnih nosača (npr. čvrsti lipidi, emulgatori, biljna masna ulja) relativno su isplative i često korištene za izradu brojnih dermalnih pripravaka (vidjeti



tablice 1. i 5.). Nanostrukturirane lipidne nosače moguće je primiješati u završnoj fazi izrade složene emulzijske podloge uz razmjerno smanjenje udjela vodene i lipidne faze u takvoj emulzijskoj podlozi. Emulzijske podloge funkcionalizirane nanostrukturiranim lipidnim nosačima zadržavaju mliječno-bijeli izgled, nasuprot žuto obojenih podloga s jednakim udjelom lipida koji nisu oblikovani u nanostrukturirane lipidne nosače. Funkcionalizirane podloge tipa hidrogelova s uklopljenim nanostrukturiranim lipidnim nosačima moguće je izraditi dodatkom tvari za povećanje viskoznosti i/ili tvari za geliranje (npr. ksantanska guma, hidroksietilceluloza 4000, Carbopol® 943, kitozan) vodenoj suspenziji nanostrukturiranih lipidnih nosača. Istodobno, izrazito koncentrirane i viskozne disperzije nanostrukturiranih lipidnih nosača moguće je koristiti kao gotovu funkcionalnu podlogu. Takve koncentrirane i viskozne disperzije nanostrukturiranih lipidnih nosača tržišno su dostupne. Primjerice, NanoLipid Restore CLR™ disperzija je s 45 % (*m/m*) nanostrukturiranih lipidnih nosača koji su građeni od smjese lipida u čvrstom (karnauba vosak) i tekućem (ulje sjemenki crnog ribiza bogato polinezasićenim esecijalnim masnim kiselinama) agregatnom stanju. Iz NLC takvog sastava opaženo je produljeno oslobađanje polinezasićenih esencijalnih masnih kiselina (npr.  $\alpha$ - i  $\gamma$ -linolenske kiseline).

Nanostrukturirani lipidni nosači pružaju veće mogućnosti uklapanja djelatnih tvari što je posljedica nesavršenosti kristalne rešetke njihovog lipidnog matriksa. Naime, čvrsti lipidi visokog stupnja čistoće koji se koriste za izradu čvrstih lipidnih nanočestica stvaraju pravilno uređenu kristalnu rešetku s relativno malo slobodnog prostora za uklapanje aktivnih tvari. Nasuprot tome, miješanjem čvrstih i tekućih lipida nastaje čvrsti lipidni matriks nanostrukturiranih lipidnih nosačamanje uređenosti kristalne rešetke, ali sa značajno više slobodnog prostora za uklapanje aktivnih tvari (15).

Dugotrajna kemijska stabilnost uklopljenih djelatnih tvari postiže se njihovom učinkovitom zaštitom od oksidacije, hidrolize i/ili fotodegradacije (npr. retinol, tokoferol, koenzim Q 10, askorbil-palmitat). Struktura i kompozicija lipidnog matriksa određuje profil oslobađanja uklopljenih tvari. Primjerice, postignuto je produljeno oslobađanje parfema i insektnih repelenata uklopljenih u nanostrukturirane lipidne nosače (15).

Nanostrukturirani lipidni nosači stvaraju lipidne filmove izraženog okluzivnog učinka na površini kože. Nanostrukturirani lipidni nosači odlično prijanjaju na površinu kože zbog njihovih nanometarskih dimenzija. Na taj način na površini kože stvaraju lipidni film izraženog okluzivnog učinka. Okluzivni učinak obrnuto je proporcionalan veličini nanostrukturiranih lipidnih nosača, tj. smanjenjem njihove veličine povećava se okluzivni učinak, što rezultira povećanjem hidratacije i barijernih svojstava površine kože. Takav učinak moguće je koristiti za povećavanje apsorpcije aktivnih tvari u kožu. Naime, zamjenom jednog dijela uljne faze emulzijskih podloga s jednakim dijelom suspenzije nanostrukturiranih lipidnih nosača izrađuju se funkcionalne

podloge koje povećavaju hidrataciju kože, što u konačnici rezultira poboljšanom dermalnom apsorpcijom aktivnih tvari. Okluzivni učinak nanostrukturiranih lipidnih nosača u funkcionalnoj podlozi moguće je poboljšati: (*i*) smanjenjem veličine čestica nanostrukturiranih lipidnih nosača pri jednakom udjelu lipida, (*ii*) povećanjem udjela nanostrukturiranih lipidnih nosača pri jednakoj veličini čestica, (*iii*) smanjenjem udjela tekućih ulja u sastavu nanostrukturiranih lipidnih nosača i (*iv*) povećanjem stupnja kristaliničnosti lipida ili smjese lipida (15).

## UČINCI FUNKCIONALNIH PODLOGA I PRIPRAVAKA

U današnje su vrijeme nedostatan iskorištenje pripravci za obnovu oštećene barijere kože koji se osnivaju na složenim podlogama čija je terapijska/dermatokozmetička vrijednost unaprijeđena korištenjem funkcionalnih sirovina i/ili funkcionalnih lipidnih nanovezikula/nanočestica. S tim u vezi, zanemaruje se činjenica da su problemi rožnatog sloja često primarni uzrok pogoršavanja upalnih stanja kože (4).

Pravilan izbor podloge i pripravka zahtjeva znanja o obimu penetracije i učinku pojedinih tvari na kožu te primjenu naprednih neinvazivnih metoda za određivanje stanja kože. Sastav podloga i pripravaka koji nije primjeren određenom stanju i/ili oboljenju kože može imati neželjene učinke u smislu slabljenja zaštitne barijere kože ili pogoršanja oboljenja kože.

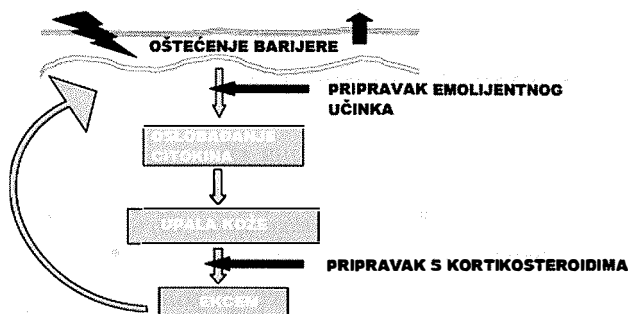
### Emolijentni učinak

Podloge emolijentnog učinka omekšavaju i izravnavaju površinu kože. Učinci emolijensa na kožu uključuju ublažavanje kliničkih znakova suhe kože (npr. ljuskanje, hrapavost), ublažavanje subjektivnog osjećaja zatezanja i svrbeži te poboljšanje barijernih svojstava kože. Primjenom emolijentnog pripravka popunjavaju se praznine između ljuskica na površini kože. Suha i gruba površina kože veže veću količinu pripravka i/ili pripravka s većim udjelom lipidnih sastavnica bez ostavljanja masnog filma na površini kože. Tip lipida te udjel lipidne i vodene faze važne su osobine pripravka (16).

### Nadoknada lipida rožnatog sloja

Važna vrsta lipida rožnatog sloja su esencijalne masne kiseline, prvenstveno  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 masne kiseline izvedene iz linolenske kiseline. U koži je najučestalija linolenska kiselina i arahidonska kiselina kao njezin metabolit. Smatra se da lipidi u koži djeluju kao modulatori upale i imunološkog odgovora. Ispitivanja pokazuju da enzimskom razgradnjom polinezasićenih masnih kiselina u epidermisu nastaju protuupalni produkti. Istodobno, oralna primjena polinezasićenih masnih kiselina nije pokazala značajna poboljšanja upalnih stanja kože (npr. atopijskog dermatitisa) (16). Liječenje atopijskog dermatitisa uglavnom uključuje topikalne steroide i imunomodulatore koji ne poboljšavaju barijeru kože. Danas u skladu s boljim razumijevanjem patogeneze

atopijskog dermatitisa, njegovo je liječenje usmjereno na obnovu barijere rožnatog sloja korištenjem uravnotežene smjese lipida (slika 3) (4).



**Slika 3.** Shematski prikaz općeg mehanizama patogeneze ekcema uzrokovanih oštećenjem barijere kože te karakteristična mjesta djelovanja pripravaka emolijentnog učinka i pripravaka s kortikosteroidima (prilagođeno prema 16).

Donedavno se smatralo da je učinak topikalno primijenjenih lipida na kožu isključivo posljedica stvaranja pokrovnog zaštitnog sloja. Primjeri hidrofobnih emolijensa koji se često koriste pri izradi pripravaka zaštitnog pokrovnog učinka su: vazelin, voskovi, lanolin, dugolančani esteri, masne kiseline i različiti mono- i trigliceridi. Međutim, novija ispitivanja pokazuju učinkovitu permeaciju takvih hidrofobnih emolijensa u dublje slojeve kože. Općenito, što je smjesa hidrofobnih emolijensa sličnija fiziološkim lipidima kože, njihova je permeacija u kožu učinkovitija (16).

Funkcionalni hidrofobni emolijensi nadomještaju i/ili potiču stvaranje lipida rožnatog sloja čime pozitivno utječu na obnovu oštećene barijere rožnatog sloja. Pozitivni učinak funkcionalnih emolijensa ovisi o vrsti i udjelima pojedinih tvari u konačnom sastavu smjese funkcionalnog emolijensa. Topikalna primjena emulzijske podloge/pripravka lipidnog sastava sličnog fiziološkom sastavu lipida kože u današnje je vrijeme najučinkovitiji način obnove barijere kože. Suprotno tradicionalnim hidrofobnim emolijensima, sastav smjese funkcionalnih hidrofobnih emolijensa temelji se na nadoknadi fizioloških lipida, a s ciljem održavanja funkcionalne i zdrave barijere rožnatog sloja. U usporedbi s uobičajenim emolijentnim podlogama okluzivnog i zaštitnog učinka, funkcionalne emolijentne podloge postaju dio lipidnog matriksa rožnatog sloja kože. Emulzije koje sadrže ceramide, kolesterol, slobodne masne kiseline u fiziološkom omjeru 3:1:1 primjereno oponašaju sastav međustaničnog lipidnog matriksa rožnatog sloja kože i učinkovito obnavljaju njegov integritet i funkciju. Primjena podloga obogaćenih samo kolesterolom, ceramidima ili masnim kiselinama ima suprotan učinak na obnovu barijere kože (4). Kliničkim je ispitivanjem potvrđeno da zamjena nefunkcionalnog hidrofobnog emolijensa s hidrofobnim emolijensom koji sadrži smjesu fiziološkog omjera lipida značajno poboljšava barijerna svojstva

rožnatog sloja kože i značajno poboljšava hidrataciju i stanje kože djece s atopijskim dermatitisom (17). Drugim kliničkim ispitivanjem na 207 bolesnika tijekom tri tjedna ispitana je djelotvornost trilipidnog pripravka s dominantnim ceramidima. Primjenom takvog pripravka značajno se smanjuje pruritus i općenito poboljšava stanje kože bolesnika s blagim i umjerenim atopijskim dermatitisom. Istodobno u bolesnika s težim oblicima atopijskog dermatitisa bila je potrebna primjena kortikosteroidne terapije (15).

Primjenom funkcionalnih emolijensa moguće je izbjeći nuspojave kortikosteroida, osobito na osjetljivim dijelovima kože koji su skloni atrofijskim promjenama. Uspoređivanjem učinka imunomodulatora pimekrolimusa prema učinku podloge koja sadrži smjesu lipida u fiziološkom omjeru opažena je jednaka učinkovitost pri liječenju atopijskog dermatitisa (17). Pripravci s ceramidima uklopljenim u nanočestice pokazuju poboljšanje i obnovu barijere rožnatog sloja u bolesnika s atopijskim dermatitisom, iritacijskim i alergijskim kontaktnim dermatitisom (18).

### Hidratizirajući učinak

Emolijensi povećavaju hidrataciju rožnatog sloja kože zbog (*i*) okluzije površine kože (hidrofobni emolijensi); (*ii*) obogaćivanjem površine kože ovlaživačima koji omogućavaju zadržavanje vode u rožnatom sloju (hidrofilni emolijensi) (16).

Okluzija površine kože javlja se nakon topikalne primjene hidrofobnih emolijensa pri čemu nastaje pokrovna okluzivna membrana koja smanjuje gubitak vode iz kože. Obim poboljšanja barijernih svojstava rožnatog sloja, što se ogleda u smanjenju vrijednosti transepidermalnog gubitka vlage, ovisi o količini i sastavu podloge (14).

### *Nadoknada čimbenika ovlaživanja*

Voda sadržana u podlozi apsorbira se u slojeve kože i uzrokuje trenutnu hidrataciju. Hidratizirajući je učinak kratkotrajan jer najveći dio vode brzo isparava s površine kože. Endogeni i egzogeni ovlaživači vežu vodu nekovalentnim vezama i na taj način produljuju i poboljšavaju učinak hidratacije, odnosno omogućuju zadržavanje vode u koži (14).

*PODLOGE S HIDROFILNIM EMOLIJENSIMA UČINKOVITIJE SU U LIJEČENJU SUHE KOŽE U ODNOSU NA PODLOGE BEZ HIDROFILNIH EMOLIJENSA.* Važnost ovlaživača pri zadržavanju vode u rožnatom sloju i smanjenju kliničkih znakova suhe kože potvrđena je brojnim ispitivanjima u kojima su podloge s hidrofilnim emolijensima uspoređivane s podlogama bez hidrofilnih emolijensa. U svim skupinama u kojima je korišten hidrofilni emolijens značajno se smanjuje suhoća kože. Dodavanje hidrofilnog emolijensa u podloge emolijentnog učinka povećava se sposobnost zadržavanja vode u rožnatom sloju (16). Pri njezi suhe kože pripravci emolijentnog učinka s dodanim ovlaživačem značajno su učinkovitiji u odnosu na pripravke koji ne sadrže ovlaživače (14).

**UČINAK OVLAŽIVAČA OVISI O SASTAVU PODLOGE.** Nakon primjene složene emolijentne podloge s ureom (5 %, *m/m*) kao ovlaživačem značajno se smanjuju vrijednosti transepidermalnog gubitka vlage i osjetljivost kože na modelni iritans (natrijev dodecilsulfat) (19). Suprotno tome, primjenom emulzijske podloge s uljem uljane repice i jednakim udjelom uree nije opaženo poboljšanje stanja kože (20). Slično je opaženo primjenom podloga različitog sastava, a jednakog udjela glicerola (20 %, *m/m*) (21). Takva opažanja najvjerojatnije su povezana s učinkovitošću dermalne apsorpcije ovlaživača iz podloga različitog sastava.

Glicerol utječe na raspored i organizaciju lipida rožnatog sloja. U suhoj koži povećan je udio lipida u čvrstom stanju, a ovlaživači poput glicerola pomažu zadržavanje lipida u tekućem agregatnom stanju. Na taj se način osigurava aktivnost hidrolitičkih enzima i razgradnja korneodezmosoma pri procesu deskvamacije. Učinak glicerola na hidrataciju i barijernu funkciju rožnatog sloja moguće je povezan s kanaličnim proteinom – akvaporinom 3 koji pripada skupini malih, integralnih, membranskih proteina – prijenosnika vode i malih polarnih molekula (6).

Funkcionalne emolijentne podloge i pripravci mogu spriječiti ponovno javljanje atopijskog dermatitisa slično protuupalnim lijekovima periodički primijenjenim u bolesnika s atopijskim dermatitisom. Ponovno javljanje bolesti pri primjeni pripravka s 5 % uree u usporedbi s protuupalnim topikalnim liječenjem upućuje da je korištenje funkcionalnih podloga i pripravaka učinkovito u prevenciji atopijskog dermatitisa (22–26).

## GOTOVE FUNKCIONALNE PODLOGE I PRIPRAVCI

S ciljem postizanja što bolje obnove i/ili sprječavanja oštećenja barijere kože u što većoj mjeri potrebno je uskladiti sastav podloge s tipom kože, oštećenjem kože i/ili odgovarajućim stadijem bolesti kože. Primjerice, na oboljenja kože koja vlaže primjenjuju se hidratizirajuće podloge (hidrogelovi, emulzije tipa U/V), dok se na suha oboljenja primjenjuju podloge okluzivnog učinka (bevodne podloge i emulzije tipa V/U) koji sprječavaju gubitak vlage iz kože, omekšavaju kožu i čine ju elastičnom (1). Tablicom 6 pregledno su prikazane gotove funkcionalne podloge i gotovi pripravci koji se koriste na području RH.

### Nuspojave povezane s primjenom funkcionalnih podloga

U određenim se slučajevima umjesto povoljnog djelovanja funkcionalnih podloga na kožu opažaju nuspojave na mjestu primjene i/ili na drugim dijelovima kože. Nuspojave mogu uzrokovati uklopljene djelatne tvari i/ili sirovine od kojih je funkcionalna podloga izrađena. Nuspojave mogu biti iritativno-toksičke, alergijske i fotodijamske. Bilo koja topikalno primjenjena sirovina može iritirati kožu. Sirovine iz podloga koje ne djeluju kao iritativno-toksični agensi mogu s vremenom izazvati specifičnu senzibilizaciju kože, a što u konačnici rezultira razvojem ekcema.

**Tablica 6.** Gotove funkcionalne podloge i pripravci koji se koriste u RH.

| <b>PRIPRAVAK</b>                                     | <b>PROIZVOĐAČ<br/>(mrežna stranica)</b>                             | <b>FUNKCIONALNE SIROVINE<br/>I KOZMECEUTICI</b>   | <b>SVOJSTVA I NAMJENA</b>  |
|--|---|---|--|
| A-Derma<br>Exomega<br>emolijentna<br>krema           | Laboratoires Pierre<br>Fabre<br>(www.aderma.com)                    | ekstrakt izdanka<br>Rhealba zobi, $\omega$ -6 MK,<br>10-hidroksi-decenionska<br>kiselina (ulje noćurka),<br>vitamin B3<br>(nikotinamid) | njega atopične i suhe kože;<br>smanjuje suhoću kože,<br>umiruje iritacije, obnavlja<br>prirodnu barijeru kože  |
| A-Derma<br>Exomega<br>bogata<br>emolijentna<br>krema | Laboratoires Pierre<br>Fabre<br>(www.aderma.com)                    | ekstrakt izdanka<br>Rhealba zobi, $\omega$ -6 MK,<br>10-hidroksi-decenionska<br>kiselina (ulje noćurka),<br>vitamin B3<br>(nikotinamid) | njega atopične i vrlo suhe<br>kože; smanjuje suhoću kože,<br>umiruje iritacije, obnavlja<br>prirodnu barijeru kože   |
| A-Derma<br>Exomega<br>mlijeko                        | Laboratoires Pierre<br>Fabre<br>(www.aderma.com)                    | ekstrakt izdanka<br>Rhealba zobi, $\omega$ -6 MK,<br>10-hidroksi-decenionska<br>kiselina (ulje noćurka),<br>vitamin B3<br>(nikotinamid) | svakodnevna njega atopične i<br>umjereno suhe kože; smanjuje<br>suhoću kože, umiruje iritacije,<br>obnavlja prirodnu barijeru                                    |
| Atoderm PP<br>Baume                                  | Laboratoire<br>Dermatologique<br>Bioderma<br>(www.bioderma.com)     | vazelin, glicerol,<br>nikotinamid,<br>Ecodefensin <sup>®</sup> (održava<br>mikrobiološku floru),<br>zantalen (ublažava<br>svrbež)       | svakodnevna njega suhe<br>kože; održava ravnotežu i<br>normalnu kožnu floru, daje<br>koži potrebnu vlažnost; lako<br>se nanosi, koža ostaje meka i<br>nježna     |
| Atoderm PP<br>Creme                                  | Laboratoire<br>Dermatologique<br>Bioderma<br>(www.bioderma.com)     | vazelin, glicerol,<br>vitamin E   | njega izrazito suhe i osjetljive<br>kože lica i tijela; hidratizira<br>i umiruje kožu, štiti od<br>djelovanja slobodnih radikala,<br>lako se nanosi i brzo upija |
| Avène Trixéra<br>+ Selectiose<br>balzam              | Laboratoires Pierre<br>Fabre<br>(www.eau-thermale-<br>avene.com.hr) | epidermomimetička<br>lipidna smjesa<br>(esencijalne masne<br>kiseline, ceramidi,<br>fitosterol), masni<br>sastojci 27 %                 | njega vrlo suhe i osjetljive<br>kože; kod atopijskog<br>dermatitisa  |
| Avène Trixéra<br>+ Selectiose<br>krema               | Laboratoires Pierre<br>Fabre<br>(www.eau-thermale-<br>avene.com.hr) | epidermomimetička<br>lipidna smjesa<br>(esencijalne masne<br>kiseline, ceramidi,<br>fitosterol), masni<br>sastojci 39 %                 | njega srednje do jako<br>suhe kože; kod atopijskog<br>dermatitisa  |

| <b>PRIPRAVAK</b>   | <b>PROIZVOĐAČ<br/>(mrežna stranica)</b>              | <b>FUNKCIONALNE SIROVINE<br/>I KOZMECEUTICI</b>                            | <b>SVOJSTVA I NAMJENA</b>  |
|--|--|--|--|
| Eucerin <sup>®</sup><br>losion s 12 %<br>omega<br>masnih<br>kiselina | Beiersdorf<br>(www.eucerin.com.hr)                   | ulje noćurka (ω-6 MK)<br>likohalkon  | njega suhe kože; kod atopijskog dermatitisa, smanjuje crvenilo i nadražaj na svrbež, lako se nanosi, koža je glatka i nježna   |
| Eucerin <sup>®</sup><br>mast s 20 %<br>omega<br>masnih<br>kiselina   | Beiersdorf<br>(www.eucerin.com.hr)                   | ulje noćurka (ω-6 MK)  | njega suhe i izrazito suhe kože; osigurava intenzivni emolijentni učinak i umiruje kožu, emolijensima izvrsno prekriva oštećene dijelove kože  |
| Excipial <sup>®</sup><br>U10<br>Lipolotion                           | Spirig Pharma AG<br>(www.spirig.com.hr)              | urea 10 %<br>lipidi 36 %   | njega vrlo suhe kože, te kože koja svrbi i koja se ljušti; kod promjena na koži nastalih zbog bolesti (atopijski dermatitis, psorijaza, ihtioza)   |
| Excipial <sup>®</sup><br>krema                                       | Spirig Pharma AG<br>(www.spirig.com.hr)              | lipidi 33,8 %  | dnevna njega normalne i mješovite kože; ne sadrži mirise, brzo se apsorbira, ne ostavlja masni film na koži, rashlađuje, dobro prianja na masnim dijelovima kože   |
| Excipial <sup>®</sup><br>masna krema                                 | Spirig Pharma AG<br>(www.spirig.com.hr)              | lipidi 55 %  | njega suhe i ispucale kože, kod psorijaze; vodootporna, brzo se apsorbira, ne ostavlja masni film na koži  |
| Lipikar<br>Baume AP  | La Roche Posay<br>(www.laroche-posay.com.hr)         | termalna voda, karite maslac, ulje kanole (ω-3 MK, ω-6 MK), nikotinamid    | njega izrazito suhe i oštećene kože praćene svrbežom; umiruje kožu i smanjuje svrbež, brzo se upija, ne ostavlja masni ili ljepljivi trag  |
| Mustela <sup>®</sup><br>Stelapia<br>balzam                           | Laboratories<br>Expanscience<br>(www.mustela.com.hr) | oleodestilat suncokreta, ulje šljive (ω-3 MK, ω-6 MK), ceramidi 3, skvalan | njega iznimno suhe kože i kože sklone atopijskom dermatitisu; umiruje i hidratizira suhu kožu, smanjuje iritacije i svrbež; glatke i baršunaste teksture, lako se nanosi i apsorbira u kožu, koža ostaje meka i glatka |
| Mustela <sup>®</sup><br>Stelapia<br>krema                            | Laboratories<br>Expanscience<br>(www.mustela.com.hr) | oleodestilat suncokreta, ceramidi, esencijalne MK                          | njega suhe kože i kože sklone atopijskom dermatitisu; dugotrajno vlaži i smanjuje iritacije kože, lako se nanosi i apsorbira u kožu, koža ostaje meka i glatka   |

| PRIPREMAK  | PROIZVOĐAČ<br>(mrežna stranica)                                | FUNKCIONALNE SIROVINE<br>I KOZMECEUTICI  | SVOJSTVA I NAMJENA   |
|--|--|--|--|
| Topialyse sensitive <sup>®</sup> emollient cream | Laboratoires SVR<br>(www.labo-svr.com)                         | ceramidi, $\omega$ -3, $\omega$ -6, $\omega$ -9 MK, peptid iz riže, ekstrakt sladića | nadoknada i obnova lipida, ublažavanje svrbeža i iritacija vrlo suhe, netolerantne kože; kod atopijskog dermatitisa  |
| Uriage Xemose Cerat                              | Laboratoires Dermatologiques d'Uriage<br>(www.labo-uriage.com) | termalna voda, cerasterol-2F, karite maslac  | obnavlja vrlo suhu kožu i umiruje iritacije; kod atopijskog dermatitisa, psorijaze i ihtioze; lako se nanosi, ostavlja glatki zaštitni film na koži                                    |
| Uriage Xemose emolijent krema                    | Laboratoires Dermatologiques d'Uriage<br>(www.labo-uriage.com) | termalna voda, cerasterol-2F, karite maslac  | njega suhe i vrlo suhe kože, kod atopijskog dermatitisa; obnavlja epidermis, hidratizira i umiruje iritacije, lako se nanosi i brzo prodire u kožu, ne ostavlja ljepljivi film na koži |
| Uriage Xemose krema za lice                      | Laboratoires Dermatologiques d'Uriage<br>(www.labo-uriage.com) | termalna voda, cerasterol-2F, karite maslac  | njega, hidratacija i umirivanje svih oblika suhe kože lica; nemasna i neljepljiva tekstura, lako se nanosi i brzo prodire u kožu   |

MK – masne kiseline

Kožne nuspojave emolijentnih podloga/pripravaka nisu neuobičajene. Bolesnici s oštećenom barijerom kože imaju povećani rizik kožnih nuspojava. Koža na licu je osjetljivija od kože ostatka tijela zbog slabije barijere, odnosno tanjeg rožnatog sloja i širokih pora na površini (16).

Često se opažaju subjektivne nuspojave neposredno nakon primjene topikalnog pripravka. Žarenje ili peckanje su najčešći primjeri nuspojava. Neki konzervansi (npr. benzojeva ili sorbinska kiselina) i hidrofilni emolijensi (laktatna kiselina, urea, natrijev pirolidonkarboksilat, natrijev klorid) dobro su poznati po izazivanju neugodnog osjećaja na koži. Propilenglikol može uzrokovati nuspojave u slučaju primjene u okluzivnim uvjetima na zdravu kožu pri koncentraciji od 10 % (*m/m*), a već pri koncentraciji od 2 % (*m/m*) kod bolesnika s dermatitisom. S tim u vezi opažene su slijedeće nuspojave: iritacijski kontaktni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, urtikarija ili subjektivni osjećaj iritacije (16). Pri primjeni pripravaka s 4–10 % (*m/m*) uree opaženo je peckanje i žarenje (6).



Pripravci za oštećenu kožu uglavnom ne sadrže iritanse. Ipak, ponavljana primjena pripravka s vrlo blagim iritacijskim potencijalom na osjetljivo područje može uzrokovati dermatitis. Jedan od čestih iritansa je anionski emulgator natrijev lauril-sulfat. Pri oblikovanju podloga i pripravaka namijenjenih osjetljivoj i oštećenoj koži prednost se daje neionskim emulgatorima zbog manjeg iritacijskog potencijala. Potencijalni alergeni u pripravcima uglavnom su mirisi i konzervansi. Veliki broj pripravaka na tržištu sadrži mirise radi poboljšanja suradljivosti bolesnika i poticanja primjene pripravaka. Danas je dostupno više od 2000 prirodnih i sintetskih mirisnih tvari koje je moguće koristiti u smjesama za izradu mirisa, a alergijski učinak dokazan je za približno 100 takvih tvari (16).

## ZAKLJUČAK

Funkcionalne podloge pozitivno utječu na obnavljanje i sprječavanje oštećenja barijere rožnatog sloja kože. Hidrofobni i hidrofilni emolijensi u funkcionalnim podlogama utječu na građu rožnatog sloja i njegovu homeostazu. Emolijentne tvari poboljšavaju lamelarnu organizaciju i pakiranje lipidnog matriksa rožnatog sloja kože. Emolijensi koji prodiru dublje u kožu utječu na stvaranje lipida i sazrijevanje korneocita. Funkcionalne podloge sadrže sirovine okluzivnog učinka koje poboljšavaju hidrataciju kože, ovlaživače koji omogućuju zadržavanje vode u epidermisu, fiziološku smjesu sirovina za nadoknadu lipidnog međustaničnog matriksa rožnatog sloja kao i različite prekursore biosinteze međustaničnih lipida rožnatog sloja.

## Functional vehicles and formulations for dermal application

by R. Goreta, I. Pepić

### *A b s t r a c t*

The aim of this work is to define the practical principles of formulating dermal vehicles inspired by skin epidermal barrier. An intact epidermal barrier is essential for skin health. Many skin diseases are induced by an epidermal barrier defect. Functional dermal vehicles have potential to improve deficient epidermal function due to inducing the skin to produce deficient molecules, preventing epidermal water loss and inhibiting the influence of exogenous factors. The positive effect of functional dermal vehicle depends on the type, ratio and supramolecular organization of the functional components in the final formulation.

1. Daniels R, Knie U. Galenics of dermal products – vehicles, properties and drug release. *JDDG*. 2007; 5:367–383.
2. Rowe C, Sheskey PJ, Weller PJ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4. ed. New York: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2003.
3. Čajkovac M. *Kozmetologija*, 2. ed. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2005.
4. Sajić D, Asiniwasis R, Skotnicki-Grant S. A look et epidermal barrier function in atopic dermatitis. *Skin Ther Let*. 2012;17:6–9.
5. *European Pharmacopocia*. 7. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2010.
6. Barel AO, Paye M, Maibach HI. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 3. ed. New York: Informa Healthcare, 2009.
7. Senjković R. *Osnove oblikovanja lijekova*. 2. ed. Zagreb: Školska knjiga, 2003.
8. *Standardizirte Rezepturen*. 6. ed. Eschborn:Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 2012.
9. Pepić I, Sinovčić T, Filipović-Grčić J. Hormonsko starenje kože. *Farm Glas*. 2011; 67:11–26.
10. Pepić I, Vujičić M, Lovrić J, Filipović-Grčić J. Nanočestice u dermatokozmetičkim pripravcima: liposomi, mikroemulzije i polimerne micle. *Farm Glas*. 2012; 68:763–772.
11. Banović J, Bego M, Cuković N, Vanić Ž. Lipidne vezikule za (trans)dermalnu primjenu lijekova. *Farm Glas*. 2011; 67:229–244.
12. Honeywell-Nguyen PL, Bouwstra JA. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drug Discov Today*. 2005; 2:67–74.
13. Kumar A, Pathak K, Bali V. Ultra-adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery of therapeutic agents. *Drug Discov Today*. 2012; 17: 1233–1241.
14. Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64:83–101.
15. Müller RH, Petersen RD, Hommoss A. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007; 59:522–530.
16. Lodén M. The skin barrier and use of moisturisers in atopic dermatitis. *Clinic Dermatol*. 2003; 21:145–157.
17. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47:198–208.
18. Sugarman JL, Parish LC. Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation i moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8:1106–1111.
19. Buraczewska I, Brostrom U, Lodén M. Artificial reduction in transepidermal water loss improves skin barrier function. *Br J Dermatol*. 2007; 157:82–86.
20. Berardesca E, Barbareschi M, Veraldi S. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study. *Contact Dermat*. 2001; 45:280–285.
21. Lodén M, Bárány E, Mandahl P, Wessman C. The influence of urea treatment on skin susceptibility to surfactant-induced irritation: a placebo-controlled and randomized study. *Exog Dermatol*. 2004; 3:1–6.
22. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008; 21:39–45.

23. Andersson AC, Lindberg M, Lodén M. The effect of two urea-containing creams on dry skin, eczematous skin in atopic patients – I. Expert patient and instrumental evaluation. *J Dermatol Treat.* 1999; 10:165–169.
24. Wirén K, Nohlgard C, Nyberg F. Treatment with a barrier strenghtening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2009; 23:1267–1672.
25. Gollnick H, Kaufmann R, Stough D. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158:1083–1093.
26. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brantigam M. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology.* 2002; 205:271–277.

*Primljeno 22.travnja 2014.*