

Vybrané pomocné látky přípravků farmaceutických a kosmetických jako možné příčiny kontaktních ekzémů

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc., MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D., MUDr. Gabriela Behrami

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně

S kontaktní senzibilizací na pomocné látky přípravků farmaceutických a kosmetických se setkáváme nejčastěji u chronických ekzematiků. V dětské populaci zejména u pacientů s atopickým ekzémem. Senzibilizaci mohou vyvolat látky konzervační, emulgační i anti-oxidační. K látkám konzervačním patří parabeny, konzervanty uvolňující formaldehyd (2-brom-2 nitropropandiol, imidazolidinylurea, diazolidinylurea, DMDM-hydantoin, Quaternium-15), Kathon CG (chemicky směs 5-chloro-2-metyl-4-izotiazolinonu a 2-metyl-4-izotiazolinonu v poměru 3 : 1), benzalkoniumchlorid, fenoxietanol, chloracetamid, chlorokresol, kyselina sorbová, triklosan, glutaraldehyd, jodpropynylbutylkarbamát, benzylalkohol a benzylosalicylát. K látkám emulgačním náleží alkoholy vosku ovčí vlny, kokamidopropylbetain, propylenglykol a trolamin. Z antioxidantů mohou senzibilizovat galáty, butylhydroxyanizol a butylhydroxytoluen. Je uvedena frekvence senzibilizace na tyto pomocné látky v souboru 6 616 chronických ekzematiků.

Klíčová slova: pomocné látky přípravků farmaceutických a kosmetických, látky konzervační, látky emulgační, látky antioxidační, kontaktní senzibilizace.

Excipients of pharmaceutical and cosmetic products as possible causes of contact eczema

Contact sensitization to excipients of pharmaceutical and cosmetic products is most often encountered in chronic eczema sufferers. In the pediatric population, especially in patients with atopic eczema. Sensitization can be caused by preservatives, emulsifiers and antioxidants. Preservatives include: parabens, formaldehyde-releasing preservatives (2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, imidazolidinyl urea, diazolidinyl urea, DMDM-hydantoin, Quaternium 15) Kathon CG (chemically a mixture of 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolinone and 2 methyl-4-isothiazolinone in a ratio of 3:1), benzalkonium chloride, phenoxyethanol, chloroacetamide, p-chloro-m-cresol, sorbic acid, triclosan, glutaraldehyde, iodopropynyl butylcarbamate, benzyl alcohol, and benzyl salicylate. Emulsifying agents include wool wax alcohols, cocamidopropyl betaine, propylene glycol and trolamine. Among antioxidants, gallates, butylhydroxyanisole and butylhydroxytoluene can cause sensitization. The frequency of sensitization to these excipients in a group of 6,616 chronic eczema sufferers is given.

Key words: excipients of pharmaceutical and cosmetic products, preservatives, emulsifiers, antioxidants, contact sensitization.

Zevní léčebné a kosmetické přípravky obsahují kromě základu, ve kterém je inkorporována účinná látka, též látky pomocné, které mají za úkol vytvářet požadované fyzikálně

chemické parametry léku (např. typ emulzního systému – emulgátory) nebo zevní lék konzervovat (konzervační přísady). Využívány jsou i látky antioxidační. Tyto jmenované a dal-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research in Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2025;26(4):230-233

<https://doi.org/10.36290/ped.2025.045>

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 25. 3. 2025

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.

eliska.dastychova@fnusa.cz

ší pomocné látky jsou v zevních léčích téměř konstantně přítomné.

S nežádoucími účinky pomocných látek ve smyslu iritace a kontaktní senzibilizace se setkáváme zejména u pacientů s poškozenými bariérovými funkcemi kůže, tedy zejména u ekzematiků, u pacientů s chronickou venózní insuficiencí provázenou ulceracemi či stasis dermatitidou, rozaceiformními dermatózami obličeje či na senilně atrofické kůži. V dětském věku bývá nejčastěji u pacientů s atopickým ekzémem (1, 2). Je proto nezbytné výběru vhodných pomocných látek v zevních léčích i v přípravcích kosmetických věnovat patřičnou pozornost.

Konzervace zevních léků i široce užívané kosmetiky je velmi obtížný problém zahrnující aspekty fyzikálně chemické, biologicko-toxikologické a dermatologické. Vysoce mikrobiologicky účinná konzervancia mohou být toxická pro kožní tkáňové buňky. Nevhodně konzervovaná externa s nekontrolovaným růstem mikroorganismů mohou vyvolat poškození kůže vzhledem k přítomnosti farmakologicky aktivních toxinů a bakteriálních metabolitů. Přítomnost toxinů může způsobit iritaci kůže, kontaminovaná externa mohou obsahovat bílkoviny, které mohou vyvolat alergickou dermatitidu (3, 4).

Přípustné množství aerobních mezofilních mikroorganismů v kosmetických přípravcích v kategorii 1, tj. produkty pro děti do 3 let, produkty používané okolo očí a přicházející do styku se sliznicemi, by nemělo překročit hodnotu **102 cfu/g (ml)** při testování **0,5 g (ml) výrobku** a v kategorii 2, tj. ostatní kosmetické výrobky, by nemělo překročit hodnotu **103 cfu/g (ml)** při testování **0,1 g (ml) výrobku**.

Nesmějí být přítomny *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* a *Candida albicans*.

Dermatologická externa, která se používá na poškozené kožní plochy, musí být sterilní.

Nesnadno se kontaminují masti a mastné emulze, snadno se kontaminují vodné roztoky, gely, emulze olej/voda.

Pro určení poměru rizika a přínosu určité konzervační látky je nezbytné vyšetření toxikologicko-alergologických vlastností, sledování možných senzibilizačních schopností v průběhu let ve vztahu k počtu uživatelů

zdravých i nemocných – resp. s poškozenými bariérovými funkcemi kůže.

Za optimální se považují látky, které jsou účinné na mikroby a plně již v nízkých koncentracích a působí minimálně toxicky na kožní buňky a mají současně minimální senzibilizační potenciál. Tyto předpoklady nesplňuje beze zbytku zatím žádná konzervační látka.

V přípravcích farmaceutických i kosmetických bývají přítomny různé kombinace těchto látek, většinou se používají minimálně 2 konzervační přípravky.

Konzentrace alergologická je vesměs vyšší než koncentrace používaná v přípravcích farmaceutických a kosmetických, proto epikutánní test s hotovým přípravkem může být negativní.

Některé pomocné látky jsou používány jak v přípravcích kosmetických, tak farmaceutických, mnohé jsou však přítomny i v přípravcích technických využívaných v průmyslové oblasti (např. chladicí emulze). Z tohoto důvodu může být obtížné v některých případech stanovení zdroje senzibilizace, resp. posouzení vztahu k výkonu povolání. Používání

některých pomocných látek v jednotlivých oblastech, tj. v přípravcích **farmaceutických, kosmetických**, event. **průmyslové oblasti** je uvedeno v tabulce 1.

Parabeny jsou deriváty p-hydroxybenzové kyseliny. Používá se metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, izobutyl- a izopropylester. Užívají se jak ke konzervaci dermatologických extern, tak přípravků kosmetických. V dermatologických externech se používá metylparaben a propylparaben v poměru 2:1 v množství 0,09–0,1 %. Je zvažována náhrada resp. častější využívání etylesteru místo propylesteru. Využívají se, kromě butylesteru, také ke konzervaci některých potravin (E214 – E219) a rovněž v technické oblasti (oleje, politury, leštěny, krémy na obuv).

Ke kontaktní senzibilizaci dochází většinou z léčiv pro lokální aplikaci nejčastěji u chronických ekzematiků a dále u pacientů s chronickou venózní insuficiencí provázenou bérčovým vředem či stasis dermatitidou.

Senzibilizační potenciál parabenů je z pohledu dlouhodobého používání vysoký.

Tab. 1. Používání pomocných látek – přípravky kosmetické, léčiva, průmyslová oblast

Skupina	Podskupina	Alergen/*k/*v	°Kosm.	Léčiva	°Prům.
Konzervancia	deriváty kyseliny p-hydroxybenzoové	parabeny-mix 16 % vaz.	o	o	o**
		bronopol 0,5 % vaz.	o	o	o
	formaldehyd odštěpující konzervancia	imidazolidinyl urea 2 % vaz.	o	o	o
		diazolidinyl urea 2 % vaz.	o		
		quaternium-15 1 % vaz.	o		
		DMDM-hydantoin 2 % aqua	o		
	izotiazolinové deriváty	kathon CG 0,01 % aqua	o		o
	kvarterní amoniové baze	benzalkoniumchlorid 0,1 % vaz.	o	o	
	digunidiny	chlorhexidindiglukonát 0,5 % aqua	o	o	o
	ostatní	fenoxetanol 1 % vaz.	o	o	
		chloracetamid 0,2 % vaz.	o	o	o
		chlorokresol 1 % vaz.	o	o	o
		kyselina sorbová 2 % vaz.	o	o	o
		triklosan 2 % vaz.	o	o	o
		glutaraldehyd 0,3 % vaz.	o	o	o
		jodpropynylbutylkarbamát 0,1 % vaz.	o		o
		benzylalkohol 10 % vaz.	o	o	o
		benzylsalicylát 10 % vaz.	o		
		propylgalát 0,5 % vaz.	o	o	o**
Antioxidanty	galáty	dodecylgalát 0,3 % vaz.	o	o	o**
	další	butylhydroxyanizol 2 % vaz.	o	o	o
		butylhydroxytoluen 2 % vaz.	o	o	o
		alcoholes adipis lanæ 30 % vaz.	o	o	o
Emulgátory a další		kokamidoprobetylbetain 1 % aqua	o		
		propylenglykol 5 % vaz.	o	o	o
		trolamin 5 % vaz.	o	o	o

*k – koncentrace, *v – vehikulum, °kosm. – kosmetické přípravky, °prům. – průmyslová oblast, ** – jen potravinářský

Ke **konzervantům uvolňujícím formaldehyd** náleží **bronopol** chemicky 2-brom-2-nitro-propandiol, **imidazolidinylurea** (Germal 115), **diazolidinylurea** (Germal II), **DMDM-hydantoin** chemicky dimetyldimethyl-hydantoin a **Quaternium-15** chemicky N-(3-chloroallyl) hexaminiumchlorid. Pacient může být senzibilizován na látku samu, na formaldehyd nebo na oba současně.

Bronopol je používán ke konzervaci především kosmetických přípravků, v některých zemích i přípravků farmaceutických. Obsahuje jej některá naše veterinární léčiva.

Kathon CG je směs izotiazolinových derivátů 5-chloro-2-metyl-4-izotiazolinonu a 2-metyl-4-izotiazolinonu v poměru 3 : 1. Používá se často jako konzervans v kosmetickém průmyslu a také občasně i v průmyslové oblasti. V současnosti se stoupající senzibilizací se v kosmetickém průmyslu používá nejčastěji v přípravcích pro krátkodobý kontakt s pokožkou (vlasová kosmetika, mycí gely apod.). Alergická reakce na Kathon CG může v rámci skupinové přecitlivělosti signalizovat též senzibilizaci na izotiazolinové deriváty používané ke konzervaci průmyslových kapalin, ke kterým náleží benzizotiazolinon a oktylizotiazolinon.

Benzalkoniumchlorid náleží mezi kvarterní amoniové baze. Využívá se jako konzervans kosmetických přípravků a rovněž dosti široce ve farmaceutickém průmyslu např. ke konzervaci očních kapek a mastí a také v roztocích pro uchovávání kontaktních očních čoček. Senzibilizuje zřídka.

Při hodnocení epikutánních testů s **chlorhexidinem** je nutné odlišit reakce iritační.

Fenoxyetanol se používá ke konzervaci kosmetických a farmaceutických přípravků. Byl také součástí směsné konzervační látky **Euxylu K400**, která byla směsí **dibromdikyanobutanu s fenoxyetanolem** (1 : 4). Používal se jako konzervans v kosmetickém průmyslu a také v technické oblasti. Vyšší senzibilizační potenciál měl v této směsi dibromdikyanobutan, který je známější pod názvem **metyl-dibromoglutaronitril**. Od roku 2007 již dibromdikyanobutan není v kosmetickém průmyslu používán a nepoužívá se ani ve směsi s fenoxyetanolem.

Chloracetamid se používá ke konzervaci kosmetických přípravků.

Chlorokresol je využíván jako konzervans v přípravcích farmaceutických, kosmetických i výrobcích technických jako jsou lepidla, tiskařské barvy, chladicí emulze apod. Senzibilizace na chlorokresol se vyskytuje zřídka.

Kyselina sorbová se používá ke konzervaci ve farmaceutickém průmyslu často v kombinaci s parabeny, dále v potravinářském průmyslu i v technické oblasti.

Triklosan je využíván jako konzervační látka jak ve farmaceutickém průmyslu, tak průmyslu kosmetickém a také v technické oblasti ke konzervaci např. některých řezných olejů a emulzí. Může se uplatnit i jako fotoalergen.

Glutaraldehyd mohou obsahovat např. přípravky vlasové kosmetiky, dále ústní vody a zubní pasty. Může být přítomen v léčivech, dezinfekčních prostředcích a také v technických výrobcích, jako jsou např. barvy, vývojky, apod. **Je možnost skupinové přecitlivělosti s formaldehydem.**

K aktuálním konzervačním přípravkům náleží **jodpropynylbutylkarbamát**. V kos-

metických přípravcích se používá dosti frekventně, včetně přípravků určených pro děti. Významné je používání také v technické oblasti ke konzervaci např. chladicích emulzí, přípravků ke konzervaci dřeva a vodou ředitelných barev. Zdrojem senzibilizace mohou být jak přípravky kosmetické, tak i průmyslová oblast, v posledních letech je o těchto případech opakovaně referováno.

Dosti frekventně je využíván v kosmetických přípravcích jako konzervant **benzylalkohol**, který má také další vlastnosti, např. mírné anestetické a je součástí také parfémů. Využívá se jak v průmyslu kosmetickém, tak farmaceutickém a rovněž potravinářském, fotografickém a v dalších průmyslových oblastech. Je součástí peruánského balzámu, proto při senzibilizaci na benzylalkohol může být pozorována také na něj alergická reakce v epikutánních testech.

Často je používán jako konzervační látka také benzylsalicylát.

Z antioxidantů je ve farmaceutickém průmyslu, jakož i v kosmetickém, významný

Tab. 2. Frekvence senzibilizace na vybrané pomocné látky (n 6616, 2001–2023 – I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně)

Skupina	Podskupina	Alergen/*k/*v	% n 6616
Konzervancia	deriváty kyseliny p-hydroxybenzoové	parabeny – mix 16% vaz.	1,1
	formaldehyd odštěpující konzervancia	bronopol 0,5% vaz.	1,0
		diazolidinyl urea 2% vaz.	0,8
		quaternium-15 1% vaz.	0,9
		imidazolidinyl urea 2% vaz.	0,6
		DMDM-hydantoin 2% aqua	0,5
	izotiazolinové deriváty	kathon CG 0,01% aqua	4,8
	kvarterní amoniové baze	benzalkoniumchlorid 0,1% vaz.	1,9
	digunidiny	chlorhexidindiglukonát 0,5% aqua	0,7
	ostatní	chloracetamid 0,2% vaz.	1,1
		triklosan 2% vaz.	0,4
		glutaraldehyd 0,3% vaz.	0,6
		kyselina sorbová 2% vaz.	0,3
		fenoxyetanol 1% vaz.	0,2
		chlorokresol 1% vaz.	0,1
		benzylalkohol 10% vaz.	0,9
		benzylsalicylát 10% vaz.	1,0
Antioxidanty	galáty	dodecylgalát 0,3% vaz.	0,8
	další	propylgalát 0,5% vaz.	0,6
		butylhydroxyanizol 2% vaz.	0,3
		butylhydroxytoluen 2% vaz.	0,04
Emulgátory a další		alcoholes adipis lanae 30% vaz.	2,3
		kokamidoprobetylbetain 1% aqua	0,6
		propylenglykol 5% vaz.	0,1
		trolamin 5% vaz.	0,5

*k – koncentrace, *v – vehikulum

propylgalát – propylester kyseliny 3,4,5-trihydroxybenzoové, který se používá také v průmyslu potravinářském (E310). Má rovněž účinky konzervační.

Obdobné vlastnosti i působení na kůži má **dodecylgalát**. Mezi galáty je možnost skupinové přecitlivělosti. Jejich senzibilizační potenciál stoupá s délkou řetězce, nejvyšší má dodecylgalát.

Butylhydroxyanizol (BHA) se rovněž používá ke stabilizaci výrobků v potravinářství (E320), jakož i v průmyslu farmaceutickém a kosmetickém a také v technické oblasti. **Butylhydroxytoluen** (BHT) (E321) má použití obdobné. Oba mají také účinky konzervační. Mezi BHA a BHT je častá skupinová přecitlivělost. K dalším látkám s antioxidačním účinkem náleží – tokoferol, kyselina askorbová, askorbinpalmitát, kyselina citronová a její soli, kyselina vinná a její soli a další. Kontaktní senzibilizace vzniká výjimečně.

Z emulgátorů jsou z dermatoalergologického hlediska nejvýznamnější **alcoholes adipis lanae**. Mohou být součástí jak dermatologických extern, tak přípravků kosmetických. Používají se také v oblasti technické. S kontaktní přecitlivělostí se setkáváme nejčastěji u pacientů s chronickou venózní insuficiencí provázenou bérčovými ulceracemi a stasis dermatitidou.

Kokamidopropylbetain je hojně používaným emulgátorem zvláště vlasové kosmetiky.

Propylenglykol se jako rozpouštědlo používá hojně jak v průmyslu farmaceutickém a kosmetickém, tak i v technické oblasti. Má rovněž vlastnosti konzervační, změkčující a hygroscopické. Jeho obsah, zvláště ve výrobcích kosmetických, vede spíše k iritaci než k senzibilizaci, přesto se s jeho senzibilizačními schopnostmi občas setkáváme.

Podobně se používá, a z dermatologického hlediska má i obdobné účinky na kůži,

trolamin (spíše iritační než senzibilizační). Může být zjištěna skupinová přecitlivělost s dietanolaminem a monoetanolaminem (5–8).

Závěr

Na možnost kontaktní senzibilizace pocházející z dermatologických extern u pacientů s atopickým ekzémem je třeba pomýšlet, pokud se ekzém po adekvátní terapii nezlepšuje, případně dokonce zhoršuje. Kontaktní senzibilizaci mohou vyvolat v tomto případě nejen látky účinné – antibiotika, antimykotika a další, ale i látky pomocné.

Podobně se mohou uplatnit i přípravky kosmetické. Z nich senzibilizují nejčastěji vonné komponenty a látky přírodní povahy, uplatnit se mohou však i látky pomocné.

Diagnostika kontaktní přecitlivělosti na pomocné látky je možná ve specializovaných dermatoalergologických ambulancích.

LITERATURA

1. Dastychová E, Nečas M, Pěnčíková K. Kontaktní přecitlivělost na vybrané pomocné látky v dermatologických externech a kosmetických přípravcích u chronických ekzematiků. Čes.-slov. Derm. 2004;79(3):95-102.
2. Dastychová E, Nečas M. Kontaktní přecitlivělost na pomocné látky přípravků kosmetických a farmaceutických u ekzematiků. Čes.-slov. Derm. 2010;85(2).
3. Goossens E, Martine V. Allergic risks to cosmetics and hy-

- persensitive skin. Cosmetic Medicine & Surgery. 2017;100-104.
4. Ismail ST, Al-Dabbagh BM. Pharmaceutical Excipients as a Potential Cause for Hypersensitivity and Adverse Drug Reaction. Journal of Current Researches on Health Sector. 2022;12(1):53-62.
5. Dastychová E, Černý P, Nečas M. Monitorování výskytu kontaktní senzibilizace na vybrané pomocné látky dermatologických extern a kosmetických přípravků u ekzematiků – výsledky a závěry vyplývající z řešení grantového projektu.

Čes.-slov. Derm. 2005;80(5):278-284.

6. Duiarte I, Lage ACC. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. Contact Dermatitis. 2007;56:211-213.
7. Groot AC. The frequency of contact allergy in atopic patients with dermatitis. Contact Dermatitis. 1990;22:273-277.
8. Rietschel RL, Fowler JF. Preservatives and vehicles in cosmetics and toiletries. Fisher's Contact Dermatitis 6, Hamilton, BC Decker. 2008;16:266-318.