Alkohole w produktach leczniczych stosowanych na skórę

Halina Car[1], Anna Sadowska[1], Radosław Stefaniuk[2]

[1] Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] NZOZ RAD-MED, Przychodnia Lekarzy Rodzinnych w Łosicach

Wymogiem dla produktów leczniczych stosowanych na skórę jest ich skuteczność i bezpieczeństwo. Skuteczność jest zależna nie tylko od obecności jednej lub wielu substancji czynnych o określonych właściwościach, lecz także od ich dobrze dobranej i synergistycznie działającej kompozycji. Bezpieczeństwo produktu jest z tym ściśle powiązane, gdyż właściwy skład powinien gwarantować efekt lub efekty o minimalnych działaniach niepożądanych. Pula związków zawartych w produktach leczniczych zwykle obejmuje kilka substancji pomocniczych o określonych właściwościach uzupełniających skład preparatu. Ich celem jest utrzymywanie produktu w określonej postaci, stabilizacja związków chemicznych, zabezpieczenie ich przed nadkażeniem. Często są to związki chemiczne z różnych grup, a ich kompozycja zależy od postaci produktu.

Przykładem związków stosowanych jako substancje pomocnicze są alkohole. Najbardziej oczywistym przykładem jest handlowy spirytus salicylowy (2% kwasu salicylowego, 68% etanolu, 30% wody), który wykazuje działanie przeciwbakteryjne wykorzystywane np.: do dezynfekcji skóry[1]. Liczne alkohole o działaniu konserwującym, chroniącym przed nadkażeniem, znalazły zastosowanie w produktach leczniczych do stosowania na skórę. Są to m.in.: etanol, chlorobutanol, 2-fenyloetanol, alkohol benzylowy, izopropanol, 2-fenoksyetanol, 3-fenoksypropanol, alkohol poliwinylowy, alkohol cetostearylowy oraz glikol propylenowy.

Aromatyczny alkohol benzylowy jest powszechnie stosowany w różnych produktach jako składnik przeciwdrobnoustrojowy. Jest on utleniany do kwasu benzoesowego, który wraz z jego pochodnymi ma szerokie zastosowanie jako środek konserwujący o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym w żywności, kosmetykach, produktach higienicznych oraz lekach doustnych, pozajelitowych i do stosowania miejscowego. Pomimo, że uznano kwas benzoesowy i jego pochodne za substancje nieszkodliwe dla ludzi, odnotowano pewne toksyczne i szkodliwe efekty jego stosowania. Kwas benzoesowy jest drażniący dla skóry i oczu. Miejscowe stosowanie kwasu benzoesowego może powodować pokrzywkę, rumień i szczypanie. Te działania niepożądane wynikają prawdopodobnie z indukcji syntezy dużych ilości prostaglandyny D_2 i rozszerzania naczyń krwionośnych skóry[2].

Spośród wielu dostępnych preparatów alkohol benzylowy jest składnikiem np.: kremu o działaniu przeciwgrzybiczym (10 mg/g)[3], roztworu odkażającego (1,0g/100g)[4] i maści oraz kremu do pielęgnacji skóry w oparzeniach pieluszkowych[5]. W tych produktach podkreśla się jego właściwości miejscowo znieczulające, zmniejszające ból lokalny i podrażnienie oraz działanie antyseptyczne i antybakteryjne, co pozwala zapewnić ochronę przed bakteryjnymi czynnikami skażającymi[5]. Ponadto, alkohol benzylowy w stężeniu 5% został zaakceptowany w 2009 roku przez FDA do leczenia wszawicy u dzieci powyżej 6 r.ż.[6]. Chociaż stwierdzono toksyczność alkoholu benzylowego, stężenie niezbędne do działania przeciwbakteryjnego wydaje się być znacznie niższe niż to, które byłoby niebezpieczne dla osób dorosłych. Ilość alkoholu benzylowego uważana za bezpieczną dla dorosłego człowieka wynosi około 30 ml 0,9% roztworu lub 0,5 ml/kg masy ciała[7].

Glikol propylenowy z grupy alkoholi dwuhydroksylowych, jest powszechnie stosowanym środkiem zwiększającym rozpuszczalność leków do iniekcji, miejscowych oraz doustnych. Ponadto, jest on stosowany jako stabilizator witamin, a po zmieszaniu z wodą jako rozpuszczalnik[8]. Glikol propylenowy jest stosowany od ponad 50 lat i jako dodatek farmaceutyczny jest ogólnie uważany za bezpieczny. Jest on np. składnikiem roztworu o działaniu przeciwgrzybiczym i przeciwbakteryjnym[9], wchodzi w skład żelu przeciwtrądzikowego[10], preparatów na łuszczycę[11,12], maści wskazanych w szeroko rozumianych schorzeniach skóry[13,14]. 1% glikol propylenowy wchodzi w skład maści z escyną, wzmacniającej naczynia żylne[15]. W populacji pediatrycznej stwierdzono jego toksyczność, bowiem zgłaszano przypadki hiperosmolarności powodowanej wchłanianiem kremów stosowanych w oparzeniach, a także w wyprysku kontaktowym przy miejscowym stosowaniu preparatów. Ponadto, glikol propylenowy jest metabolizowany do kwasu mlekowego, co może prowadzić do kwasicy mleczanowej, szczególnie po zastosowaniu wysokich stężeń.

Alkohol cetostearylowy jest mieszaniną alkoholu cetylowego i stearynowego pochodzenia roślinnego lub syntetycznego. Jest on określany jako alkohol tłuszczowy, o charakterystycznej białej, woskowej strukturze występującej w postaci płatków. W przemyśle farmaceutycznym i ko-

smetycznym wykorzystano jego działanie jako stabilizatora emulsji, środek zmętniający, powierzchniowo czynny – wzmacniacz piany i środek zwiększający lepkość. Jest często stosowany w kremach i płynach, a także występuje w produktach farmaceutycznych takich jak: maści do oczu lub nosa, kremy dopochwowe oraz w produktach ochrony przeciwsłonecznej. Alkohol cetostearylowy w różnym stężeniu występuje m.in. w kremach przeciwgrzybiczych, np.: 11,5g/100g[16], 40 mg/1g kremu[17], preparatach o właściwościach przeciwwirusowych[18-20] oraz o działaniu przeciwbakteryjnym, np.: do leczenia trądziku, wyprysku skórnego, w atopowym zapaleniu skóry czy łuszczycy[21-27].

Alkohol etylowy jest jednym z najlepiej poznanych związków organicznych. Jest to bezbarwna ciecz o charakterystycznym zapachu, piekąca w smaku. Etanol miesza się z wodą i jest doskonałym rozpuszczalnikiem innych substancji. Powszechne zastosowanie etanolu wynika z faktu, że ma on działanie bakteriostatyczne, bakteriobójcze, grzybobójcze i wirusobójcze. Co więcej, etanol wykazuje również właściwości przeciwpotne, korygujące i ściągające oraz hemostatyczne[28].

Etanol jako rozpuszczalnik można znaleźć w wielu doustnych płynnych preparatach i lekach dostępnych bez recepty (OTC), takich jak leki na kaszel i przeziębienie, suplementy żelaza, a także preparaty homeopatyczne. Znaczne ilości etanolu stosowanego jako rozpuszczalnik ekstrakcyjny można znaleźć w ziołowych produktach leczniczych (płynnych ekstraktach i nalewkach). W tym przypadku użycie etanolu jest konieczne do ekstrakcji niektórych składników, ważnych dla skuteczności preparatu. Etanol jest również wykorzystywany do przygotowania pranalewek stosowanych do produkcji preparatów homeopatycznych w odpowiednim stężeniu jak i w wielu płynnych produktach leczniczych[29].

W Unii Europejskiej (UE) dopuszczone są do sprzedaży liczne produkty lecznicze do stosowania doustnego lub miejscowego zawierające w swoim składzie etanol[29]. Alkohol ten występuje w roztworach jako przeciwbakteryjny środek konserwujący lub dezynfekujący. Nie ma dostępnych wytycznych określających stężenie i ilość etanolu jako substancji tylko konserwującej. Biorąc pod uwagę fakt jego działania odkażającego w stężeniach w zakresie 60-99% (v/v), narastającego wraz ze wzrostem stężenia, koniecznym jest zastosowanie ww. stężeń. Jednak zawartość etanolu (mg/g lub ml/L) nie została sprecyzowana.

Etanol (96% v/v) wchodzi w skład płynu na skórę stosowanego do leczenia trądziku pospolitego, szczególnie postaci zapalnych, jak również żelu przeciwbólowego i przeciwzapalnego[27,30]. Etanol w stężeniu 500mg/g jest składnikiem pomocniczym w produktach ograniczających pocenie[31], a w stężeniu 60-65% v/v występuje w nalewce stosowanej na skórę głowy w leczeniu wszawicy[32,33]. Zawarty jest on również w niewielkim stężeniu (3,7%) w preparatach do stosowania na atopowe zapalenie skóry dla dzieci[34]. Etanol możemy także znaleźć w środkach odstraszających owady i pajęczaki w stężeniach od 336,4 do 383,10 g/L w zależności od rodzaju preparatu[35].

Chociaż skóra ludzka stanowi dość szczelną barierę, miejscowe stosowanie etanolu w większych stężeniach może zwiększać jej przepuszczalność poprzez usuwanie lipidów z warstwy rogowej naskórka, czyli zakłócać jej naturalną barierę ochronną i może wysuszać. Wiele kosmetyków zawierających etanol nakłada się na twarz, za uchem i na okolice szyi. W wysokim stężeniu i zbyt często stosowany może doprowadzić do odwodnienia naskórka oraz powodować podrażnienia, szczególnie w przypadku skóry wrażliwej. Etanol jest najczęściej stosowany w balsamach, żelach, kremach, tonikach antybakteryjnych oraz płynach po goleniu. Aby zminimalizować jego niepożądane działanie w preparatach, w których jest środkiem pomocniczym zazwyczaj komponentami są również substancje powlekające skórę, np.: kremy zawierają więcej lipidów w postaci liposomów i nanocząsteczek lub mikrosfer lipidowych. Kremy z bardzo niską zawartością alkoholu, w obecności składników nawilżająco-natłuszczających nie powodują odwodnienia i zazwyczaj są dobrze tolerowane przez skórę. Oprócz balsamów i perfum, etanol jest stosowany jako nośnik do testowania alergii kontaktowych i do zwiększania przepuszczalności skóry dla leków takich jak estradiol[36]. Dlatego też etanol jako miejscowy środek zwiększający przenikalność może być stosowany w systemach podawania przezskórnego[37]. Stężenie etanolu w produktach do stosowania miejscowego może wynosić od mniej niż 1% do ponad 96,9%[36]. Dokładne dane określające stężenie i ilość poszczególnych substancji pomocniczych w preparatach leczniczych zazwyczaj są tajemnicą producenta.

Bezpieczeństwo miejscowych zastosowań etanolu pozostaje przedmiotem dyskusji, a dowody naukowe są dwukierunkowe. Z jednej strony naukowcy doszli do wniosku, że zakres szkód wyrządzonych skórze przez etanol w stężeniach powyżej 25% nie może i nie powinien zostać zignorowany, mimo że szkodliwe działanie etanolu na skórę jest nieznaczne w porównaniu z jego działaniem na wątrobę, ośrodkowy układ nerwowy oraz inne układy organizmu po jego spożyciu[38]. Z drugiej strony badania naukowe określają etanol do zastosowań zewnętrznych jako bezpieczny[39-43]. Można zaobserwować jednak miejscowe reakcje alergiczne, które występują na skutek połączenia wysokiej zawartości alkoholu, kwaśnego pH i innych składników działających indywidualnie lub synergistycznie[44,45].

Produkty do higienicznej oraz chirurgicznej dezynfekcji rąk i skóry oparte są na alkoholach, występujących pojedynczo bądź w postaci mieszanin[46]. W większości przypadków są to: alkohol etylowy, propylowy lub izopropylowy. Każdy z nich charakteryzuje się właściwym sobie spektrum działania oraz szczegółowymi zaleceniami bezpieczeństwa stosowania w zależności od stężenia i czasu ekspozycji[47]. Przeciwdrobnoustrojowe działanie alkoholi (poza metanolem) opiera się na denaturacji białka[48]. Alkohole mają doskonałe i najszybsze działanie bakteriobójcze i grzybobójcze spośród wszystkich środków stosowanych do dezynfekcji skóry rąk. Pod względem skuteczności przeciwdrobnoustrojowej za najskuteczniejszy alkohol uznaje się 1-propanol, a następnie 2-propanol i etanol[49]. Porównanie 2-propanolu z etanolem wykazało, że skuteczność 60% 2-propanolu odpowiada 80% etanolowi[50]. Zasadniczo alkohol izopropylowy uważa się za nieco bardziej skuteczny wobec bakterii[51], a alkohol etylowy jest silniejszy w stosunku do wirusów[52], jest to jednak zależne od stężenia zarówno substancji czynnej, jak i rodzaju mikroorganizmu. Etanol został opisany jako korzystniejszy dla pacjentów, ponieważ zapach izopropanolu (2-propanolu) uznano za nieprzyjemny i nieakceptowalny[53]. Chusteczki dezynfekujące na bazie alkoholu na ogół wykazują szeroką i względnie szybką aktywność wobec wegetatywnych form bakterii, często mają one ograniczoną zdolność do inaktywacji wirusów bezosłonkowych[54]. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa alkoholi jest znacznie niższa przy stężeniach poniżej 50%, a optymalna w zakresie od 60 do 90%. Niewiele wiadomo o specyficznym sposobie działania alkoholi na bakterie i wirusy, ale w oparciu o zwiększoną skuteczność w obecności wody uważa się, że powodują one uszkodzenie błon je otaczających, szybką denaturację ich białek wewnątrzkomórkowych, zakłócają metabolizm i powodują lizę drobnoustrojów[52].

Najwyższe stężenia etanolu są charakterystyczne dla płynnych preparatów, w tym: roztworów, syropów, zawiesin i emulsji, czyli postaci najwygodniejszych do stosowania u dzieci. Kulkarni i wsp.[55] stwierdzili, że prawie 80% leków pediatrycznych jest produkowanych w postaci płynów, a zawartość etanolu w tych produktach wynosi od 2,3 do nawet 20%[55,56]. Zalecenia FDA (Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków) odnośnie zawartości alkoholu w preparatach dla dzieci sugerują, iż nie powinien on wchodzić w skład leków o działaniu ogólnoustrojowym dla dzieci, a jeśli konieczne jest jego zastosowanie, to nie może on osiągać stężeń większych niż 0,25g/l, a zawartość alkoholu w leku pediatrycznym nie powinna przekraczać 5% masy lub objętości leku. Natomiast WHO postuluje, aby zawartość alkoholu w lekach o działaniu ogólnoustrojowym dla dzieci poniżej 6 roku życia nie przekraczała 0,5%, dla dzieci między 6 a 12 rokiem życia – 5%, a dla dzieci powyżej 12 lat – 10%[29].

Osobnym zagadnieniem jest wpływ alkoholi na skórę uszkodzoną. Chociaż dane literaturowe są skąpe na ten temat, to podstawowym zastosowaniem preparatów zawierających alkohole w wyższych stężeniach, powyżej 40%, jest dezynfekcja skóry przed iniekcjami lub zabiegami wymagającymi przerwania ciągłości tkanek. Dezynfekcja rany wiąże się ze szczypaniem i pieczeniem, a zachodząca denaturacja odsłoniętych białek skóry pozwala na szybsze jej oczyszczenie i zamknięcie uszkodzenia. Poprawa krążenia przyspiesza proces gojenia. Jednocześnie nasilona rozpuszczalność substancji aktywnych zwiększa efektywność preparatów leczniczych. Wymienione działania alkoholi koncentrują się na szybkim i skutecznym ograniczaniu nadkażeń skóry.

Czysty alkohol etylowy zastosowany w odpowiednio niskim stężeniu, poniżej 5%, w obecności składników nawilżających i natłuszczających, zawieszony w nowoczesnym podłożu, jest niewyczuwalny i znakomicie tolerowany przez wielu pacjentów. Zaraz po aplikacji preparatu na skórę wyparowuje, zapewniając sterylność samego produktu, jak i naszej skóry. Niewątpliwie jest to znacznie korzystniejsze dla zdrowej i chorobowo zmienionej skóry niż stosowanie chemicznych konserwantów.

Podsumowując, alkoholem najczęściej stosowanym w produktach leczniczych jest etanol. Im wyższe jest jego stężenie, tym efekt odkażający bakteriostatyczny lub bakteriobójczy jest intensywniejszy. Działanie przeciwbakteryjne może być wykorzystane do stabilizacji składników i w tym zakresie stosowany jest jako konserwant. Stężenie alkoholu o takim działaniu jest identyczne ze stężeniem odkażającym, ale jego ilość w preparacie jest dostosowana do zawartości składników aktywnych. Jego zastosowanie jest niezbędne, gdy chcemy korzystać z produktu przez dłuższy czas po jego otwarciu, gdy chcemy mieć gwarancję stabilności składników leczniczych i jednocześnie nie aplikować konserwantów o niekorzystnych działaniach. Przeciwdrobnoustrojowe działanie pozwala na dezynfekcję skóry, chociaż częsta aplikacja może spowodować wysuszenie skóry, jej podrażnienie, zaś „szczypanie" informuje o efektywności produktu i lekkim działaniu oczyszczającym. Etanol ułatwia przenikanie wielu substancji do komórek, co wynika z jego właściwości dobrego rozpuszczalnika związków hydrofobowych, umożliwiając tym samym zwiększenie wchłaniania aktywnych substancji. Kolejnym istotnym działaniem alkoholu jest jego zdolność do rozszerzania naczyń krwionośnych w miejscu podania. Efekt ten może być ważnym działaniem poprawiającym ukrwienie miejsca

aplikacji, co może sprzyjać terapii, bowiem lepsze dotlenienie i szybsze usuwanie produktów metabolizmu zawsze poprawia kondycję skóry. Bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających etanol jest zależne od jego stężenia, zawartości w produkcie i częstości aplikacji. Może być on stosowany u dzieci, gdyż produkty lecznicze dopuszczone do obrotu muszą spełniać wymogi obowiązujących przepisów w tej dziedzinie.

Piśmiennictwo:

1. Zejc A, Gorczyca M. Chemia leków. PZWL, Warszawa, 2002.
2. Del Olmo A, Calzada J, Nuñez M. Benzoic acid and its derivatives as naturally occurring compounds in foods and as additives: Uses, exposure, and controversy. Crit Rev Food SciNutr. 2017; 57(14): 3084-3103.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Exoderil 10 mg/g, krem.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego. SkinseptPur (46g + 27g + 1g)/100g, roztwór.
5. Sudocrem Care & Protect: www.teva.pl/Products/ProductDocuments/Sudocrem_care_and_protect_30g_%20100g_%20PIL_%202017_03_10.pdf.
6. Frankowski BL, Bocchini JA. Wszawica skóry owłosionej głowy – raport kliniczny. Dermatologia po Dyplomie 2011; 2 (2): 46-59.
7. American Academy of Pediatrics. Pediatrics in Review 1984; 6(5): 139-157.
8. Dave RH. Overview of pharmaceutical excipients used in tablets and capsules. Drug Topics (online). Advanstar. 24/10/2008: www.drugtopics.com/hospitalhealth-system-pharmacy/overview-pharmaceutical-excipients-used-tablets-and-capsules.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Polfungicid (50 mg + 10 mg)/ml, roztwór na skórę.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Differin, 1 mg/g, żel.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Daivonex, 50 μg/ml, płyn na skórę.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Clarelux, 500 mikrogramów/g, piana na skórę.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Maść propolisowa 3%, 30mg/g, maść.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Hydrocort 5 mg/g, maść.
15. Ulotka, Sapoven, 10 mg glikozydów trójterpenowych w przeliczeniu na escynę/g, maść.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Clotrimazolum GSK, 10 mg/g, krem.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Terbiderm, 10 mg/g, krem.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego. ZoviraxIntensive, 50 mg/g, krem.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Virolex, 50 mg/g, krem.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego. VRATIZOLIN, 30 mg/g, krem.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Advantan, 1mg/g, krem.
22. Ulotka. Beloderm 0,5 mg/g, krem.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Clarelux, 500 mikrogramów/g, piana na skórę.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Triderm (0,5 mg + 10 mg + 1 mg)/g maść.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Linola 0,815 g/100 g maść.
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Acne-Derm, 200 mg/g, krem.
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Aknemycin 20 mg/g, maść.
28. Etanol (CID: 702) w bazie PubChem, United States National Library of Medicine.
29. Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use', 2014: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf.
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Veral, 10 mg/g (1%), żel.
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Antidral 100 mg/g, płyn na skórę.
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Artemisol, płyn do stosowania na skórę.
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Delacet, płyn na skórę.
34. http://www.heel.pl/pl/dermaveel%C2%AE.html.
35. Ulotka, Mugga spray, Mugga roll-on.
36. Neuman MG, Haber JA, Malkiewicz IM, Cameron RG, Katz GG, Shear NH. Ethanol signals for apoptosis in cultured skin cells. Alcohol. 2002; 26 (3): 179-90.
37. Lachenmeier DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. J Occup Med Toxicol. 2008; 3: 26.
38. Wolf R. Alcohol and the skin. ClinDermatol 1999; 17: 351-352.
39. Pendlington RU, Whittle E, Robinson JA, Howes D. Fate of ethanol topically applied to skin. Food ChemToxicol 2001; 39: 169-174.
40. Kramer A, Below H, Bieber N, Kampf G, Toma CD, Huebner NO, Assadian O. Quantity of ethanol absorption after excessive hand disinfection using three commercially available hand rubs is minimal and below toxic levels for humans. BMC Infect Dis 2007; 7:117.
41. Kirschner MH, Lang RA, Breuer B, Breuer M, Gronover CS, Zwingers T, Böttrich JG, Arndt A, Brauer U, Hintzpeter M, Burmeister MA, Fauteck JD. Transdermal resorption of an ethanol- and 2-propanol-containing skin disinfectant. Langenbecks Arch Surg 2007; 394: 151-157.
42. Schaefer H, Redelmeier TE. Safety assessment of cosmetics. In Skin Barrier: Principles of Percutaneous Absorption Edited by: Schaefer H, Redelmeier TE. Basel: Karger 1996: 237-249.
43. Andersen FA: Final report of the safety assessment of Alcohol Denat., including SD Alcohol 3-A, SD Alcohol 30, SD Alcohol 39, SD Alcohol 39-B, SD Alcohol 39-C, SD Alcohol 40, SD Alcohol 40-B, and SD Alcohol 40-C, and the denaturants, quassin, Brucine Sulfate/Brucine, and Denatonium Benzoate. Int J Toxicol 2008, 27 Suppl 1:1-43.
44. European Council: Council Directive 93/35/EEC amending for the sixth time Directive 76/768/EEC on the approximation of the Member States relating to cosmetic products. Off J Europ Comm 1993; L151:32-37.
45. Gagari E, Kabani S: Adverse-Effects of Mouthwash Use – A Review. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 1995; 80: 432-439.
46. Spiegel K, Vanko P. Selecting the right hand cleansers and sanitizers. Why you should consider the active ingredients. Managing Infection Control, 2006; 46-50.
47. Reynolds SA, Levy F, Walker ES. Emerg Infect Dis 2006; 12 (3): 527-529.
48. Lachenmeier DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2008; 3: 26.
49. Rotter ML. Hand washing and hand disinfection. In Hospital Epidemiology and Infection Control 2nd edition. Edited by: Mayhall CG. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 1339-1355.
50. Kramer A, Rudolph P, Kampf G, Pittet D. Limited efficacy of alcohol-based hand gels. Lancet 2002; 359: 1489-1490.
51. Coulthard CE, Skyes G. Germicidal effect of alcohol. Pharm. J. 1936; 137: 79-81.
52. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. Clinical Microbiology Reviews 1999; 147-179.
53. Nyström B. The Merits of Alcohol As A Skin Degerming Agent – Reply. Infect Control HospEpidemiol 1985; 6: 4.
54. Kampf G, Kramer A: Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. ClinMicrobiolRev 2004; 17: 863-893.
55. Kulkarni ML, Sureshkumar C, Venkataramana V. Colourings, flavourings, and sugars in children's medicines in India. BMJ. 1993; 307 (6907): 773.
56. Huzar E, Wodnicka A. Determination of ethanol content in medicated syrups by static headspace gas chromatography. Acta Pol Pharm. 2013; 70.

-Heel

sierpień 2018

Patronem opracowania jest:

Dermaveel®