

Substancje pomocnicze dodawane do leków

Excipients used in medicines

mgr inż. **Ewa Wojnar**

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań
Przedklinicznych (CePT), Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie:

Substancje pomocnicze stanowią ważną składową produktu leczniczego. Zapewniają one m.in. odpowiednią trwałość, smak, bezpieczeństwo preparatów farmaceutycznych. W artykule przedstawiono informacje na temat wybranych substancji pomocniczych: barwników, przeciwutleniaczy, konserwantów oraz substancji słodzących.

Niektóre z nich mogą powodować niepożądane reakcje po spożyciu, dlatego tak ważne jest odpowiednie dobranie leku zawierającego określone substancje pomocnicze u pacjenta, który będzie przyjmował lek. W tym kontekście powinno się wziąć pod uwagę wrażliwość pacjenta na niektóre substancje (np. chorzy z cukrzycą, alergicy), natomiast przy produkcji powinna być użyta możliwie najmniejsza, niezbędna ilość tej substancji, aby zapobiec reakcjom niepożądanym.

Słowa kluczowe: substancje pomocnicze, barwniki, przeciwutleniacze, konserwanty, substancje słodzące.

Abstract:

Excipients are an important component of the medicinal product. They ensure, among others, adequate stability, taste and safety of pharmaceutical preparations. The article presents information on selected excipients: dyes, antioxidants, preservatives and sweeteners.

Some of them can cause adverse reactions after ingestion, which is why it is so important to choose suitable substances in relation to the group of people who will be taking the drug with this substance - age, sensitivity to certain substances (diabetics, the elderly, allergy sufferers) should be taken into account and use in the production of the smallest possible amount of this substance to prevent adverse reactions.

Keywords: excipients, dyes, antioxidants, preservatives, sweeteners.

Wprowadzenie

Substancją pomocniczą (dawna nazwa „zaróbka”) nazywamy „każdy element produktu leczniczego inny niż substancja czynna oraz materiał opakowania” [1].

Dawniej określenie „substancja pomocnicza” (ang. *excipient*) używano w stosunku do substancji, która miała działać jako nośnik do rozprowadzenia substancji lub obojętny środek służący do nadania odpowiedniej konsystencji albo postaci leku [2]. Z biegiem czasu definicja i funkcja substancji pomocniczej ewoluowała. Teraz może ona nie tylko nadawać smak lub kolor, ale także wpływać na stabilność, proces wchłaniania czy uwalniania leku [3]. W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2003 r. (dotyczącego substancji pomocniczych) dostępny jest wykaz środków konserwujących, słodzących, barwników i przeciwutleniaczy, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych (tab. 1-4) [4].

Przy wyborze substancji pomocniczych do stosowania w danym produkcie leczniczym należy wziąć pod uwagę wiele aspektów, m.in.:

- właściwości fizyko-chemiczne substancji pomocniczej (stabilność, rozpuszczalność);
- toksyczność,
- dopuszczalne dzienne spożycie (ADI – *Acceptable Daily Intake*);
- wiek pacjenta;
- tolerancję (m.in. w kontekście ryzyka wystąpienia alergii lub nietolerancji, właściwości powodujących próchnicę, podaży kalorii);
- dawkowanie;
- wrażliwość pacjenta na daną substancję (diabetycy, alergicy);
- regulacje krajowe [5].

Charakterystyka wybranych substancji pomocniczych w produktach leczniczych

Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych substancji pomocniczych wchodzących w skład produktów leczniczych oraz przeanalizowano ich wpływ na organizm (tab. 1-4). Substancje te w większości występują zarówno w produktach leczniczych, jak i produktach spożywczych, więc dostępne informacje dotyczące wpływu tych substancji na organizm opierają się na danych obejmujących oba sposoby podaży tych składników.

Substancje słodzące

Wiele płynnych i przeznaczonych do żucia leków ma niezbyt przyjemny smak, w związku z czym stosuje się w tych lekach substancje słodzące (tab. 1). Najczęściej stosowana jest sacharoza i jej sztuczne jej substytuty (sacharynian sodu, cyklamian sodu, aspartam) oraz sorbitol [6].

Cukry naturalne

Sacharoza (cukier rafinowany) poza energią nie dostarcza organizmowi żadnych składników odżywczych [7].

Fruktoza jest cukrem prostym występującym w owocach, wykazuje o 40% silniejszą siłę słodzenia w stosunku do sacharozy [8]. Niestety, wyniki wielu badań wskazują, że nadmierne spożycie fruktozy może prowadzić do zmniejszonej odpowiedzi insulinowej, a także przerostu i stłuszczenia wątroby, zaburzeń gospodarki lipidowej i otyłości [8].

Wysokofruktozowy **syrop skrobiowy** jest płynną substancją słodzącą, alternatywną dla sacharozy [9]. Jego nadmierne spożycie również może prowadzić do otyłości [8].

Sztuczne substancje słodzące

Acesulfam-k jest solą potasową, występuje pod postacią białego krystalicznego pudru i jest 120 razy słodszy od sacharozy [10].

Aspartam jest dipeptydem [8] prawie 200 razy słodszy od sacharozy [11]. Ze względu na dużą zawartość aminokwasu fenyloalaniny, aspartam stanowi potencjalne zagrożenie dla osób chorujących na fenyloketonurię. Stąd na produktach (nie tylko leczniczych) zawierających aspartam widnieje ostrzeżenie.

Sacharyna jest nieodżywczą substancją słodzącą 300 razy słodsza od sacharozy.

Cyklaminian sodu – używany jako nieodżywczy słodzik, jest 30 razy słodszy od sacharozy [10].

Poliole

Poliole, inaczej alkohole cukrowe lub alkohole wielowodorotlenowe, są niskostrawnymi węglowodanami otrzymywanymi poprzez zastąpienie grupy aldehydowej grupą hydroksylową. Poliole występują także naturalnie w owocach, warzywach i grzybach. Stanowią dodatek do żywności, napojów, farmaceutyków. Pomagają kontrolować liczbę przyjmowanych kalorii [12]; nie są cukrami, więc są niskokaloryczne, nie podnoszą poziomu glukozy we krwi [13] oraz nie wywołują próchnicy [12,13]. U niektórych osób nadmierne spożycie polioli może wywołać biegunkę bądź problemy gastryczne [13].

Lactitol jest poliolem składającym się z sorbitolu i galaktozy, ma moc słodzenia większą od sacharozy o 40%.

Maltitol jest poliolem składającym się z glukozy i sorbitolu, pozyskiwany jest ze skrobi. Spośród alkoholi wielowodorotlenowych najbardziej przypomina sacharozę; posiada 90% słodczy sacharozy, jest od niej trochę mniej kaloryczny (2,1-2,4 kcal/g).

Mannitol jest izomerem sorbitolu, jest w 50% tak słodki jak sacharoza i wywołuje efekt chłodzący, przez co maskuje gorzki posmak.

Sorbitol jest poliolem, który występuje naturalnie w jabłkach, gruszkach, brzoskwiniach, morelach, nektarynkach, w suszonych owocach, takich jak: śliwki, rodzynki, daktyle, oraz w niektórych warzywach [12].

Ksylitol to naturalnie występujący cukier [10]. Jest najśłodszy z występujących alkoholi wielowodorotlenowych [12].

Barwniki

Barwniki stosowane w lekach (tab. 2) mogą mieć działanie antyseptyczne [14], mogą też służyć do wizualnego odróżnienia leku od innych, zwłaszcza gdy dany lek występuje w różnych dawkach i pomylenie dawki mogłoby prowadzić do bardzo poważnych następstw [15].

Karmin – inaczej barwnik nr 75470 lub E120, koszenila – jest naturalnie pozyskiwanym czerwonym barwnikiem. Otrzymuje się go poprzez wyekstrahowanie z wysuszonych i sproszkowanych ciał samic mszyc *Dactylopius coccus* lub *Coccus cactus*. Barwnik ten jest używany do barwienia napojów, żywności, leków, kosmetyków i jako biologiczny barwnik [16]. Spośród substancji dodawanych do żywności i leków, karmin i czerwień koszenilowa są najbardziej znanymi substancjami wywołującymi reakcje alergiczne [17]. Odnotowano liczne reakcje alergiczne po spożyciu produktów spożywczych i leków z karminem [16,19], a także przypadki astmy zawodowej w wyniku narażenia drogą wziewną na te barwniki [18,19].

Tartrazyna jest barwnikiem azowym [20] o barwie pomarańczowej, stosowanym w szerokim zakresie w produktach spożywczych, lekach, kosmetykach i farmaceutykach [21]. Odnotowano przypadki nadwrażliwości na tartrazynę w postaci pokrzywki [20,22] oraz astmy [20]. Opisano również przypadki nadpobudliwości u dzieci po spożyciu żywności mającej w swoim składzie ten barwnik [20, 23].

Kurkumina jest polifenolem występującym w przyprawie kurkumie [24]. Ma właściwości przeciwzapalne i przeciwnowotworowe [24, 25].

Betanina (E162) jest naturalnym czerwonym barwnikiem żywności, kosmetyków i farmaceutyków. Barwnik ten wykazuje zdolność wychwytywania wolnych rodników [26].

Błękit patentowy jest organicznym barwnikiem zdolnym do uwydatniania sieci limfatycznej [27]. Stosuje się go do określania stopnia zaawansowania raka piersi i czerniaka [28]. Odnotowano jednakże wiele przypadków reakcji anafilaktycznych podczas zastosowania tego barwnika [28-33].

Zieleń brylantowa jest bezwonnym barwnikiem o barwie od zielono-żółtej do zielonej. Jest stosowana w różnych celach – do barwień biologicznych, jako preparat dermatologiczny, w medycynie weterynaryjnej oraz jako dodatek do środków hamujących rozprzestrzenianie się pleśni, grzybów i pasożytów [34]. Uważa się, iż ten barwnik jest niebezpieczny w kontakcie ze skórą, w przypadku dostania się do oczu oraz w przypadku spożycia. Jest również toksyczny podczas wdychania [35]. Odnotowano przypadki nudności, wymiotów i biegunki po jego spożyciu [36].

Żółcień chinolowa (E 104) jest barwnikiem stosowanym jest w Europie do produkcji żelków, karmelków, kawioru, szminek, produktów do włosów, wody kolońskiej oraz w szerokim zakresie w lekach. W Stanach Zjednoczonych, Australii i Norwegii barwnik ten jest zakazany. Macioszek i Kononowicz w swoich badaniach wykazali genotoksyczne działanie żółcieni chinolowej oraz czerni brylantynowej [37]. Odnotowano przypadek wysypki po spożyciu leków i żywności zawierających żółcień chinolową [38].

Czerń brylantową (E151) stosuje się w żelkach, brązowych sosach oraz w ciastach w proszku o smaku porzeczkowym. Ten barwnik jest zakazany w stanach Zjednoczonych, Australii oraz w Europie Zachodniej, ze względu na wiele przypadków reakcji alergicznych [37].

Środki konserwujące

Konserwanty (tab. 3) są stosowane w produktach leczniczych, aby zapobiegać wzrostowi mikroorganizmów, które mogą stanowić ryzyko infekcji lub przyczyniać się do degradacji produktu leczniczego. Stosowane są zwłaszcza w produktach zawierających w swoim składzie wodę – w roztworach, zawiesinach i emulsjach do podań doustnych, roztworach do stosowania zewnętrznego, kremach i preparatach sterylnych do wielokrotnych podań [39].

Alkohol benzyłowy jest powszechnie używanym konserwantem stosowanym w lekach i roztworach do wstrzykiwań [40].

Glikol propylenowy jest rozpuszczalnikiem o właściwościach przeciwbakteryjnych, stosowanym w szerokim zakresie w preparatach farmaceutycznych [2], kosmetykach, mydłach, szamponach, żywności [41]. Uważa się go za najbardziej powszechny alergen obecny w preparatach glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo [42, 43].

Tymol to naturalnie występujący cykliczny fenolowy związek pochodzący z *Thymus vulgaris* (*Lamiaceae*). Jest szeroko stosowany w medycynie ze względu na właściwości przeciwbakteryjne – działa antyseptyczne na błonę śluzową jamy ustnej, przyspiesza gojenie ran [44].

Tiomersal jest organiczną pochodną rtęci używaną jako środek konserwujący w preparatach okulistycznych, szczepionkach, tuszach do tatuazu oraz jako środek dezynfekujący soczewki kontaktowe [45].

Kwas sorbowy jest wykorzystywany w przemyśle farmaceutycznym jako środek konserwujący, często z parabenami, ale również z przemyśle spożywczym.

Chlorokrezol jest stosowany jako konserwant w preparatach farmaceutycznych, a także w kosmetykach, klejach, farbach, przy wykończeniu tekstyliów oraz jako środek chłodzący w przemyśle metalowym.

Parabeny to pochodne kwasu p-hydroksybenzoesowego. P-hydroksybenzoesany: -metylu, -etylu, -propylu, -butylu, -izobutylu, -izopropanu są wykorzystywane jako konserwanty w produktach dermatologicznych i kosmetycznych.

Fenoksyetanol stosuje się jako konserwant w kosmetykach i produktach farmaceutycznych [46].

Benzoesan sodu stosuje się jako sztuczny środek konserwujący przy przetwarzaniu żywności i leków. W wyniku spożycia produktów spożywczych z tym konserwantem odnotowano przypadki nietolerancji, włącznie z wysypką, obrzękiem i astmą [47].

Chlorek benzalkoniowy jest bakteriobójczym środkiem konserwującym, powszechnie stosowanym w kosmetykach, środkach dezynfekujących, nebulizatorach, środkach płemnikobójczych i kroplach do oczu [48]. Odnotowano przypadki kontaktowego alergicznego zapalenia skóry po kontakcie z chlorkiem benzalkoniowym [49], a także niezamierzonych skurczy oskrzeli po zastosowaniu wziewnych leków na astmę zawierających ten konserwant [50,51].

Chlorek benzoksoniowy jest czwartorzędowym związkami amoniowym, stosowanym ze względu na aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, przeciwgrzybiczą, w miejscowym leczeniu oparzeń, do dezynfekcji instrumentów chirurgicznych, w hamowaniu tworzenia płytki nazębnej oraz w produktach weterynaryjnych [52].

Przeciwutleniacze

Przeciwutleniacze (tab. 4) są substancjami z niższym potencjałem oksydacyjnym w porównaniu do substancji czynnej, z którą występują. Dobór odpowiedniego przeciwutleniacza oraz jego ilości zapewnia bezpieczeństwo preparatów farmaceutycznych [53].

Butylohydroksyanizol (BHA) jako przeciwutleniacz pod postacią stałą jest obecny w wielu produktach spożywczych i farmaceutycznych [54].

Butylohydroksytoluen (BHT) jest szeroko stosowanym przeciwutleniaczem dodawanym do żywności, leków i kosmetyków – tak więc jest wchłaniany przez wiele tkanek, drogą pokarmową, przez drogi oddechowe i skórę [55].

Palmitynian askorbylu to pochodna witaminy C, która znalazła szerokie zastosowanie jako przeciwutleniacz będący dodatkiem do żywności, farmaceutyków, produktów medycznych i kosmetycznych [56].

Siarczyny są grupą związków zawierającą jon siarczynowy SO_3^{2-} . Stosuje się je w kosmetykach, farmaceutykach i w przemyśle spożywczym. Najczęściej wykorzystywane są: **pirosiarczyn sodu, wodorosiarczyn sodu i siarczyn sodu**. Siarczyny występują naturalnie w niektórych produktach spożywczych i napojach jako produkt fermentacji. Służą do kontroli wzrostu mikroorganizmów oraz jako środki wybielające, przeciwutleniacze i środki redukujące [57].

Kwas etylenodiaminoczteroocowy (EDTA) i jego sole są używane jako konserwanty i przeciwutleniacze w preparatach do oczu, nosa, kroplach do uszu i kremach kosmetycznych [58].

Podsumowanie

Ilość substancji pomocniczych dodawanych do leków powinna być zredukowana do niezbędnego minimum ze względu na możliwość wystąpienia reakcji alergicznych i reakcji anafilaktycznej. Jednak nie wszystkie substancje pomocnicze w równym stopniu są odpowiedzialne za niekorzystne reakcje. Niektóre spośród tych substancji, np. tymol czy kurkumina, wykazują właściwości przeciwzapalne [24,44], inne – np. alkohole wielowodorotlenowe będące substancjami słodzącymi – są związkami, które zapobiegają próchnicy zębów [12,13].

Praca powstała z wykorzystaniem infrastruktury CePT zakupionej ze środków Unii Europejskiej – Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (lata 2007-2013).

mgr inż. Ewa Wojnar
e-mail: ewa.wojnar@wum.edu.pl
Nadesłano: 23.07.2020

Piśmiennictwo:

1. Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
2. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res* 2011;63(5): 362-5.
3. Noiles K, Vender R. Are excipients really inert ingredients? A review of adverse reactions to excipients in oral dermatologic medications in Canada. *J Cutan Med Surg* 2010;14(3):105-14.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. w sprawie środków konserwujących, słodzących, barwników i przeciwutleniaczy, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych.
5. Walsh J, Cram A, Woertz K, Breikreutz J, Winzenburg G, Turner R, Tuleu C. European Formulation Initiative Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014;73:14-33.
6. Balbani AP, Stelzer LB, Montovani JC. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72(3):p. 400-6.
7. Myszkowska-Ryciak J, Harton A, Gajewska D, Bawa S. Środki słodzące w profilaktyce i leczeniu otyłości. *Kosmos Problem Nauk Biol* 2010;59(3-4):365-374.
8. Koszowska A, Dittfeld A, Nowak J. Cukier – czy warto go zastąpić substancjami słodzącymi? *Nowa Medycyna* 2014;1:36-41.
9. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1716s-1721s.
10. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *J Food Sci Technol* 2014;51(4): 611-21.
11. Sathyapalan T, Thatcher NJ, Hammersley R, Rigby AS, Pechlivanis A, Gooderham NJ, Holmes E, Le Roux CW, Atkin S, Courts F. Aspartame sensitivity? A double blind randomised crossover study. *PLoS One* 2015;10(3):e0116212.
12. Grembecka M. Sugar alcohols – their role in the modern world of sweeteners: a review. *European Food Research and Technology* 2015:1-14.
13. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutrition Research Reviews* 2003;16(2):163-191.
14. Balabanova M, Popova L, Tchipeva R. Dyes in dermatology. *Clin Dermatol* 2003; 21(1):p. 2-6.
15. Swerlick RA, Campbell CF. Medication dyes as a source of drug allergy. *J Drugs Dermatol* 2013;12(1): 99-102.
16. Wuthrich B, Kagi MK, Stucker W. Anaphylactic reactions to ingested carmine (E120). *Allergy* 1997;52(11):1133-7.
17. Voltolini S, et al. New risks from ancient food dyes: cochineal red allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46(6):232-3.
18. Anibarro B, et al. Occupational asthma induced by inhaled carmine among butchers. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16(2):133-7.
19. Greenhawt MJ, Baldwin JL. Carmine dye and cochineal extract: hidden allergens no more. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2009;103(1):p. 73-75.
20. Orchard DC, Varigos GA. Fixed drug eruption to tartrazine. *Australas J Dermatol* 1997;38(4):212-4.
21. Tanaka T. Reproductive and neurobehavioural toxicity study of tartrazine administered to mice in the diet. *Food and Chemical Toxicology* 2006;44(2):179-187.
22. Bhatia MS. Allergy to tartrazine in alprazolam. *Indian J Med Sci* 1996;50:85-286.

23. Kamel MM, El-Lethey HS. The Potential Health Hazard of Tartrazine and Levels of Hyperactivity, Anxiety-Like Symptoms, Depression and Anti-social behaviour in Rats. *Journal of American Science* 2011;7(6):1211-1218.
24. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer* 2005;41(13):1955-1968.
25. Vukicevic M, Tonnesen HH. Interaction between curcumin and human serum albumin in the presence of excipients and the effect of binding on curcumin photostability. *Pharm Dev Technol* 2016;21(4):428-36.
26. Esatbeyoglu T, et al. Betanina food colorant with biological activity. *Mol Nutr Food Res* 2015;59(1):36-47.
27. Ayestaray B, Bekara F, Andreoletti J-B. Patent blue-enhanced lymphaticovenular anastomosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66(3):382-389.
28. Viegas LP, et al. Patent blue anaphylaxis: case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(1):112-3.
29. Barthelmes L, et al. Adverse reactions to patent blue V dye – The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(4):399-403.
30. Dewachter P, et al. Anaphylactic reaction to patent blue V after sentinel lymph node biopsy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(2):245-7.
31. Howard JD, Moo V, Sivalingam P., Anaphylaxis and other adverse reactions to blue dyes: a case series. *Anaesth Intensive Care* 2011;39(2):287-92.
32. Haque RA, et al. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy* 2010;65(3):396-400.
33. Bezu C, et al. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol* 2011;20(1):e55-9.
34. Ghaedi M, et al. Solid phase extraction and removal of brilliant green dye on zinc oxide nanoparticles loaded on activated carbon: New kinetic model and thermodynamic evaluation. *J Ind Eng Chem* 2014;20(4):1444-1452.
35. Kismir Y, Aroguz AZ. Adsorption characteristics of the hazardous dye Brilliant Green on Saklikent mud. *Chem Eng J* 2011; 172(1):199-206.
36. Mittal A, Kaur D, Mittal J. Applicability of waste materials – bottom ash and deoiled soya—as adsorbents for the removal and recovery of a hazardous dye, brilliant green. *J Colloid Interface Sci.* 2008;326(1):8-17.
37. Macioszek VK, Kononowicz AK. The evaluation of the genotoxicity of two commonly used food colors: Quinoline Yellow (E 104) and Brilliant Black BN (E 151). *Cell Mol Biol Lett.* 2004;9(1):107-122.
38. Leleu C, et al. Quinoline Yellow dye-induced fixed food-and-drug eruption. *Cont. Derma.* 2013;68(3): p. 187-8.
39. European Medicines Agency, Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product. EMA, 2007, London EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf (dostęp 30.03.2020).
40. Berlin J, et al. 'Inactive' ingredients in pharmaceutical products: Update (subject review). *Pediatrics*, 1997;99(2):268-278.
41. Kuznetsov AV, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Thomas P. Contact allergy to propylene glycol and dodecyl gallate mimicking seborrheic dermatitis. *Cont. Derma.* 2006;55(5): 307-8.
42. Aljasser MI, Al-Omair IA. Propylene glycol allergic contact dermatitis. A quick reference guide for propylene glycol-free topical corticosteroids in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2013;34(12):1302-3.

43. Lessmann H, et al. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol. *Cont. Derma.* 2005;53(5):247-259.
44. Zhou E, et al. Thymol attenuates allergic airway inflammation in ovalbumin (OVA)-induced mouse asthma. *Fitoterapia* 2014;96:131-7.
45. Rocha VB, Scherrer MA. Thimerosal: current sources of contact in Brazil. *An Bras Dermatol* 2014;89(2):376-8.
46. Dastychova E, Necas M, Vasku V. Contact hypersensitivity to selected excipients of dermatological topical preparations and cosmetics in patients with chronic eczema. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2008;17(2):61-8.
47. Michils A, et al. Anaphylaxis with sodium benzoate. *Lancet* 1991;337(8754):1424-5.
48. Anderson D, Faltay B, Haller NA. Anaphylaxis with use of eye-drops containing benzalkonium chloride preservative. *Clin Exp Optom* 2009;92(5):444-6.
49. Shih CK, et al. Anaphylaxis to benzalkonium chloride-coated central venous catheter. *J Clin Anesth* 2010;22(8):632-4.
50. Kim S-H, Ahn Y. Anaphylaxis Caused by Benzalkonium in a Nebulizer Solution. *Journal of Korean Medical Science* 2004;19(2):289-290.
51. Lee BH, Kim SH. Benzalkonium chloride induced bronchoconstriction in patients with stable bronchial asthma. *Korean J Intern Med* 2007;22(4):244-8.
52. Diaz-Ramon L, et al. Contact dermatitis from benzoxonium chloride. *Cont. Derma.* 1999;41(1):53-4.
53. Podolska M, et al. Determination of sodium metabisulfite in parenteral formulations by HPIC with suppressed conductivity detection. *Acta Pol Pharm* 2011;68(5):637-44.
54. Remenar JF, et al. Solid-state nuclear magnetic resonance determination of the physical form of BHA on common pharmaceutical excipients. *Pharm Res* 2004;21(1):185-8.
55. Yamaki K, et al. Enhancement of allergic responses in vivo and in vitro by butylated hydroxytoluene. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;223(2):164-72.
56. Paneva D, et al. Antibacterial electrospun poly(varepsilon-caprolactone)/ascorbyl palmitate nanofibrous materials. *Int J Pharm* 2011;416(1):346-55.
57. Garcia-Gavin J, Parente J, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: a challenging allergen: a case series and literature review. *Cont. Derma.* 2012;67(5):260-9.
58. Sanchez-Pedreno P, Garcia-Bravo B, Frias-Iniesta J. Contact allergy to tetrasodium EDTA in a sunscreen. *Cont. Derma.* 2009;61(2):125-6.