



## Konzervansi v kozmetičnih izdelkih

---

Saša Baumgartner

Kozmetični izdelki 1



## Vsebina

---

- Definicija
- Lastnosti
- Vrste konzervansov
- Prabeni in varnost
- Narvani konzervansi
- Zaključki

## Definicija konzervansov

---

- Konzervansi so vključeni v kozmetične izdelke in izdelke za osebno nego z namenom, da preprečijo rast bakterij in gliv v času njihove uporabe, tudi po odprtju – izdelke zaščitimo pred sekundarno mikrobiološko kontaminacijo.
- Sekundarna kontaminacija: med transportom, shranjevanjem in uporabo
- Z njimi preprečimo širjenje oz. omejimo MO kontaminacijo v izdelku v normalnih pogojih shranjevanja in uporabe, torej tudi po odprtju

## Definicija konzervansov

---

- Vsi dovoljeni konzervansi in dovoljene mejne koncentracije so navedeni v Evropski direktivi kozmetičnih izdelkov (European Cosmetics Directive 76/768/EEC) Aneksu 5 – navedenih je 57 konzervansov
- protimikrobno delovanje lahko imajo v kozmetičnem izdelku tudi druge sestavine, tudi naravnega izvora, vendar so navadno bistveno slabše v protimikrobnem delovanju
- **Konzervansi morajo ščititi kozmetične izdelke in biti varni za ljudi** (s preprečevanjem razrasti MO v izdelku pa ščitimo ljudi pred neželenimi okužbami)
- Označevanje – E števila FS 3.0 od E200 (sorbinska kislina) – do E285 (boraks)

## Zakaj konzerviramo kozmetične izdelke?

---

- Da lahko izdelek dostavimo od proizvajalca do uporabnika skozi celo distribucijsko linijo
- Da zagotovimo ustrezno MB kakovost izdelka tudi skozi celoten rok uporabnosti
- Kadar je v izdelku prisotna voda, je nujno dodati konzervanse, saj je voda osnova za življenje tudi za bakterije, glive in plesni
- Izdelki brez konzervansov imajo kratek rok uporabnosti, četudi so shranjeni v hladilniku
- Kontaminiranost z MO lahko predstavlja tveganje za zdravje uporabnika
- **Dodajanje konzervansov ne sme nadomestiti ukrepov dobre proizvodne prakse – prisotnost mrtvih MO ali njihovih metabolitov lahko povzroči neželene učinke pri občutljivih osebah**

## Lastnosti idelanega konzervansa

---

- Definirana kemijska zgradba
- Širok spekter delovanja
- Učinkovitost v širokem pH območju
- Stabilnost (T, svetloba, pH, primer bronopol)
- Topnost v vodnem mediju
- Estetske lastnosti (barva, vonj, okus)
- Hlapljivost
- Kompatibilnost z drugimi sestavinami v izdelku
- Toksičnost - varnost
- Topnost v olju oz. porazdelitveni koeficient
- Cena



## Tarče delovanja konzervansov

---

- **Celična stena** – ekstruzija celične vsebine, sprememba oblike, liza
- **Citoplazmatska membrana** – sprememba permeabilnosti, interakcije z encimi
- **Citoplazma** – vpliv na gensko kontrolo (DNK), sintezo proteinov (ribosomi), koagulacija protoplazme



## Učinkovitost konzervansov

---

- Večja je koncentracija konzervansa, večja je protimikrobna zaščita
- Konzervansi so učinkoviti le v nedisociirani obliki – pomembno pri izboru konzervansa za določen kozmetični izdelek
- Se poveča, če so v kombinaciji s:
  - Protimikrobnimi PAS
  - Kelatorji
  - Protimikrobnimi raztopinami
  - Kombinacije različnih konzervansov - sinergizem

## Adsorpcija konzervansov

---

- Ločimo adsorpcijo na
  - Koloide
  - Suspendirane delce
  - Vsebnike
- Primeri:
  - Anionski polimeri – adsorpcija kationskih konzervansov ⇒ preprečimo s povišanjem konc. konzervansa
  - Parabeni pri visokem pH ⇒ popolnoma ionizirani ⇒ problem adsorpcije
  - Parabeni se adsorbirajo na želatino
  - Proteini reagirajo s konzervansi kationskega in anionskega tipa
  - Interakcija z neionogenimi površinsko aktivnimi snovmi
  - Adsorpcija na bentonit, kaolin, smukec
  - Adsorpcija na gumijaste zamaške, plastične vsebnike

## Doseganje ustrezne mikrobiološke kakovosti v kozmetičnih izdelkih

---

- Sterilni izdelki v primernem vsebniku
- Nizka ali nična aktivnost vode – izdelki brez vode ali z malo vode so precej dobro zaščiteni
- Dodatek konzervansov (z liste dovoljenih)
- Zaščita, ki jo nudijo druge snovi, ki niso primarno v vlogi konzervansov (eterična olja,...)
- Izboljšanje zaščite pred kontaminacijo
  - Zrakotesno zaprti izdelki
  - Izdelki v tubah...

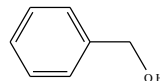
## Razdelitev konzervansov

---

- Alkoholi
- Derivati gvanidina
- Organske živosrebrove spojine (le v izdelkih za ličenje oči in odstarnjevanje teh ličil)
- Kvarterne amonijeve spojine
- Aromatske spojine
- Kisline in njihove soli
- Tvorilci formaldehida
- Druge snovi

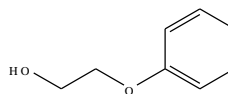
## Benzilalkohol

---



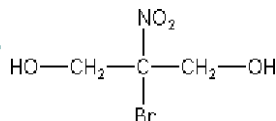
- Spada med alkohole
- Najbolj učinkovit v kislem
- Slabo vodotopen (4%)
- Običajno se uporablja v koncentracijah 1 – 3%
- Največkrat se uporablja v kombinaciji z antioksidanti in z drugimi konzervansi

## Fenoksietanol



- monoeter etilenglikola in fenola
- dostikrat kot topilo za druge konzervanse (npr. Za parabene)
- Varen za uporabo
- Učinkovit v širokem pH območju pH 3 – 10
- Uporaben v koncentracijah 0.1 – 10 %
- Pogosto v kombinaciji z drugimi konzervansi, zlasti parabeni

## 2-brom-2-nitropropan-1,3 diol - Bronopol



- 2-Bromo-2-nitropropan-1,3-diol je konzervans, ki se široko uporablja v kozmetični, farmacevtski in živilski industriji v koncentracijah od 0,01-0,1%.
- **Aneks V:** max. dovoljena koncentracija **0,1%**
- Bronopol je učinkovit širokospektralni baktericid, ki deluje na gram pozitivne in gram negativne bakterije v zelo nizkih koncentracijah od 0,01-0,1%. Bronopol je učinkovit tudi proti kvasovkam in plesnim
- Vodotopen in stabilen pri pH 4 – 6, če je zaščiten pred svetlobo
- V alkalnem sprošča formaldehid, v prisotnosti primarnih ali sekundarnih aminov in amidov lahko tvori kancerogene nitrozamine
- Varna uporaba le, če je preprečen nastanek rakotvornih snovi



## Ostali alkoholi

---

- Etanol
- Izopropanol
- Propilenglikol
- Diklorobenzilalkohol



## Kvarterene amonijeve spojine

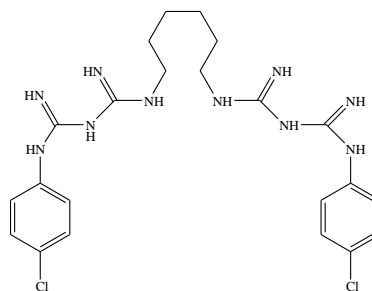
---

- Benzalkonijev klorid
- Behentrimonijev klorid
- V glavnem se uporablja v izdelkih, ki se sperejo – 3%
- V večjih % za druge namene - tudi v izdelkih za lase
- Za izdelke za na kožo dovoljene koncentracije 0.1%



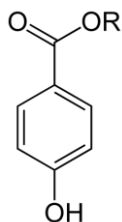
## Derivati gvanidina

- Klorheksidin, kloheksidin diglukonat in diacetat
- Dobro vodotopen
- Široko protimikrobno delovanje
- Veliko je v izdelkih za nego otrok, izdelkih za nego ustne votline, ..
- Žal so opazili kontaktne alergije na to substanco



## Aromatske spojine – estri in soli parahidroksibenzojske kisline

- estri in soli parahidroksibenzojske kisline - **PARABENI**
- **metil**, etil, **propil**, butil, izopropil, izobutil, benzil paraben in njihove Na - soli
- So najpogostejši konzervansi



## Aromatske spojine – estri in soli parahidroksibenzojske kisline

- imajo baktericidno in fungicidno delovanje
- dodajamo jih v šampone, gele za prhanje, čistilna mleka, zobne paste, kreme,... Tudi v hrano in celo v parenteralne farmacevtske izdelke
- v smislu varnosti jih intenzivno proučujejo že zadnjih 50 let, v uporabi so že več kot 80 let
- **metilparaben je naravno prisoten v borovnicah, kjer deluje protimikrobno**
- parabene sicer pridobivajo sintezno

## Značilnosti parabenov

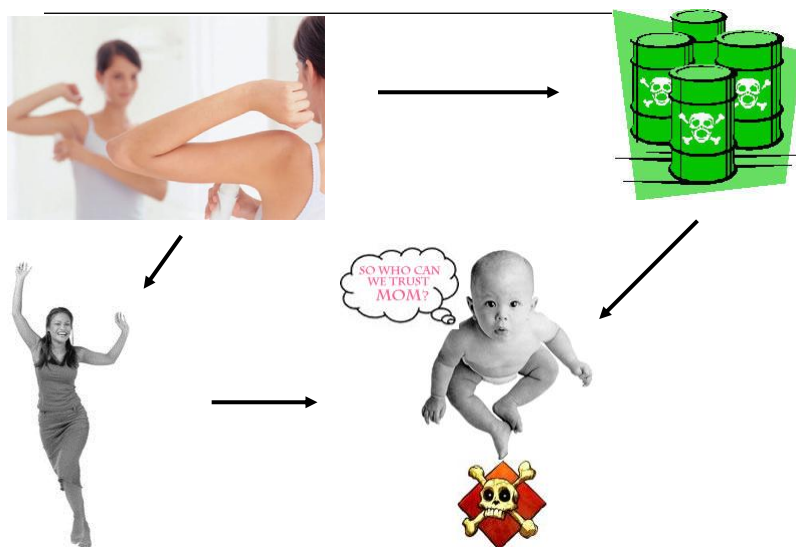
Paraben	Solubility				MIC (ppm)
	Water (25°C)	Water (80°C)	Propylene Glycol	Ethanol	
Methyl	0.25	2.0	22	52	(a) 2000 (b) 1000 (c) 1000
Ethyl	0.17	0.86	25	70	(a) 1000 (b) 700 (c) 600
Propyl	0.04	0.3	26	95	(a) 600 (b) 400 (c) 125
Butyl	0.02	0.15	110	210	(a) 500 (b) 300 (c) 125

Note: 1. Solubility as % w/w  
 2. (a) = *Pseudomonas aeruginosa*  
 (b) = *Staphylococcus aureus*  
 (c) = *Candida albicans*

## Dovoljene koncentracije parabenov

- Direktiva 86/199/EGS (M11), Aneks V/1,12:  
**Dovoljena koncentracija parabenov 0,4% kot posamezni ester ali 0,8% v kombinaciji z drugimi estri p-hidroksibenzojske kisline**
- majhna toksičnost – dolgoletna varna uporaba teh sestavin
- parabeni se po peroralni aplikaciji hitro absorbirajo, metabolizirajo in izločajo z urinom
- za večino ljudi z normalno kožo, parabeni po nanosu na kožo ne povzročajo iritacij ali preobčutljivostnih reakcij
- Velikokrat so v kombinaciji z drugimi konzervansi: Euxil K 300, sestava: fenoksietanol + metil- + etil- + propil- + butil- + izobutil-paraben

## Parabeni in rak dojke pri uporabi antiperspirantov??



## Parabeni in rak dojke pri uporabi antiperspirantov??

Darbre et al. **Concentration of parabens in human breast tumors.**  
Journal of Applied Toxicology, 24, 5-13 (2004)

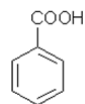
↓  
**GOVORICE, UGIBANJA, DVOMI, PISMA UREDNIKU**

- Vprašanja postavljena SCCP-ju o varnosti uporabe parabenov v antiperspirantih
- **Extended Opinion on Parabens, underarm cosmetics and breast cancer, 2005**
- Njihove ugotovitve:
  - **Na osnovi današnjega znanja ni nobenega zanesljivega dokaza za tveganje, da se ob uporabi konzerviranih KI za pod pazduho razvije rak dojke**
- Dodaten komentar Darbre et al ter Harvey-a v reviji Journal of Applied Toxicology :
  - Njun namen ni bil povežato raka na dojki, s kvadrantom na dojki, kjer se tumorji največkrat pojavijo. Za parabene, ki sta jo dokazala v tumorjih, se niti ne ve, po kateri poti so prišli vanje niti kaj je bil njihov izvor. Prisotnost parabenov nista označila kot vzrok za pojav raka.

## Parabeni in estrogeno delovanje?

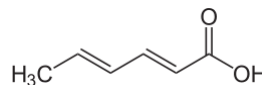
- V številnih **in vitro** študijah so ugotovili:
  - da se parabeni lahko vežejo na estrogene receptorje
  - estrogeno delovanje parabenov narašča z dolžino in razvejanostjo stranske alkilne verige
  - hidroksibenzojska kislina ni imela estrogenega delovanja
- V **in vivo** študijah rezultati niso povsem nedvoumni
  - estrogeno delovanje: butil > propil > etil > metil paraben
  - **In vivo** naj bi bilo estrogeno delovanje vsaj še 3x šibkejše kot v *in vitro* poskusih
- Zaključek SCCP v poročilu iz leta 2005 je:
  - estrogeno delovanje parabenov je zelo nizko, zato lahko v luči vsega dosejanega znanja na tem področju zaključijo, da ne morejo neposredno povežati tveganja za nastanek raka na dojkah z izdelki za nanos v pazduhi, ki vsebujejo parabene.
- Zaključek iz leta 2006 pa je:
  - za metil in etil paramaniobenzojski ester ostajajo dovoljene koncentracije v kozmetičnih izdelkih nespremenjene
  - za propil, izobutil, butil in izobutil parabene pa je potrebnih več dodatnih informacij, da bi dokončno izoblikovali končno mnenje o največji dovoljeni koncentraciji teh sestavin.

## Benzojska kislina



- Učinkovita v kislem zlasti proti glivam
- Uporablja se kot natrijeva sol v kombinaciji z drugimi konzervansi
- Topna bolj v oljni fazi – pozor na porazdelitveni koeficient v emulzijskih sistemih

## Sorbinska kislina in njene soli



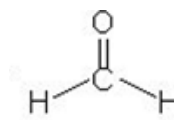
- Najbolje deluje v območju pH 4 -5
- Višji je pH, bolj je disociirana, slabše protimikrobno delovanje ima
- V prisotnosti PEG se antibakterijsko delovanje poveča
- Porazdelitveni koeficient pomemben za zaščito izdelka

## Stopnja disociacije organskih kislin

Concentration (%) of organic acid in undissociated state

Organic acid	pH5	pH6	pH7	Organic acid	pka
Salicylic acid	0,94	0,094	0,0094	Salicylic acid	3,0
Benzoic acid (sodium benzoate)	13	1,5	0,15	Formic acid	3,8
Sorbic acid (Potassium sorbate)	37	6	0,6	Benzoic acid	4,2
Propionic acid	42	6,7	0,71	Sorbic acid	4,8
Dehydroacetic acid	65	15,8	1,9	Propionic acid	4,9
				Dehydroacetic	5,4
				Propyl paraben	8,1
				Methyl paraben	8,5
				Boric acid	9,1

## Formaldehid in tvorilci formaldehida



### o Formaldehid

- Širok spekter protimikrobnega delovanja, slabo proti plesnim in kvasovkam
- Delovanje v širokem pH območju
- Kot konzervans v vodnih raztopinah
- Hlapi, kar povzroča draženje
- Povzroča razvoj alergijskih reakcij – koncentracijska odvisnost
- V kožo ne penetrira
- Kot konzervans v izdelkih za nego ustne votline
- Pod koncentracijo 0.05% ne povzroča alergijskih reakcij



## Ostali tvorilci formaldehida

---

- Uporaba v šamponih, gelih za tuširanje in kopanje
- Formaldehid se iz teh spojin sprošča počasi in enakomerno
- Glutaraldehyd
- Imidazolidinil urea
- Diazolidinil urea
- Idr.



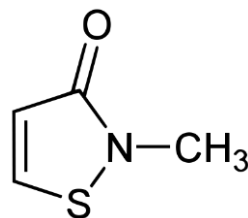
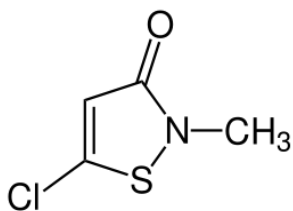
## Izotiazolinoni

---

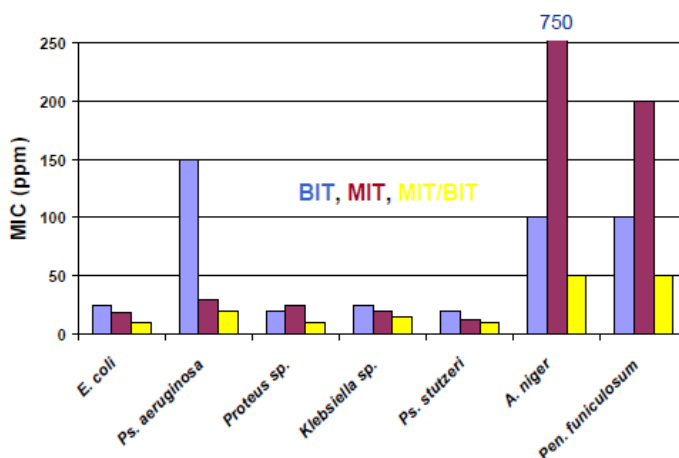
- Zelo dobro protimikrobno delovanje, tudi proti glivam
- Vodotopni
- Obstoje v širokem pH območju, nad pH 7 nestabilen
- Kompatibilen s številnimi tenzidi
- Dovoljene koncentracije 15 ppm na izdelkih, ki se s kože odstranijo in 7 ppm na izdelkih, ki na koži ostanejo

## Metilkloroizotiazolinon in metilizotiazolinon (3:1) -

- So alternativa izdelkom, ki sproščajo formaldehid

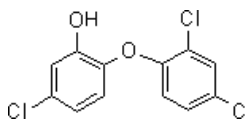


## Sinergizem delovanja konzervansov metilizotiazolinona in benzizotiazolinona



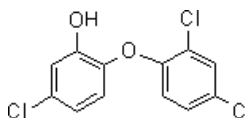


## Triclosan



- Konzervans oz varna sestavina le v omejenih koncentracijah, označen z \*
- Kemijsko: 2,4,4'-trikloro-2'-hidroksidifenil eter
- Deluje antibakterijsko, antifungicidno in lahko celo protivirusno
- Deluje specifično na ENR encime v bakterijah –preprečitev tvorbe maščobnih kislin nujnih za tvorbo celične stene, vzdrževanja selektivne prepustnosti in za delitev. ENR encimov ljudje nimamo
- Poleg vloge konzervansa, ga vključujejo v izdelke proti aknam, v izdelke za ustno higieno,...
- **Direktiva 76/768/EEC, Annex V:** Dovoljena koncentracija **0,3%**.
- SCCP/1040/06, oktober 2006: Opinion on Triclosan. Pojavila so se namreč poročila:
  - o pojavu bakterijske rezistence na triklosan
  - **tveganje za javno zdravje zaradi sočasnega razvoja rezistence na klinično pomembne protimikrobne učinkovine (antibiotike) – cross-resistance**
  - max. dovoljena konc triklosana je previsoka

## Triclosan



- Rezistenca na biocide je redka, ker delujejo na več tarč hkrati (pri antibiotikih je delovanje zelo specifično, zato je pojav rezistence pri bakterijah na antibiotike pogost)
- So pa že dokazi, da se tudi na biocide pojavljajo rezistentni sevi bakterij, kar lahko vodi v navzkrižno rezistenco (cross-resistance)
- Ne poznamo mehanizma rezistence na triklosan, najverjetneje gre za "efflux pumping"
- Dokazi, ki bi povezovali pojav rezistence ali navzkrižne rezistence na klinično pomembne organizme z uporabo triklosana, so zelo dvoumni
- Poročilo SCCP so zaključil sledeče:
  - Na osnovi vseh dostopnih podatkov ni dokazov za razvoj klinično pomembne rezistence ali navzkrižne rezistence zaradi uporabe triklosana v kozmetičnih izdelkih
  - Za toksikološko oceno o varni uporabi triklosana pa SCCP zahteva dosje glede na vse možne uporabe triklosana in toksikološke končne točke z upoštevanjem vseh sprejetih standardov
  - SCCP to izpostavlja kot **nujno**, saj so triklosan zasledili tudi v človeškem mleku v nekaterih evropskih populacijah

## Koliko konzervansa dodamo v kozmetični izdelek?

---

- **MIC** – minimum inhibitory concentration – minimalna inhibitorna koncentracija
  - Je najnižja koncentracija konzervansa, ki inhibira rast mikroorganizmov (jih pa ne ubije)
- Določamo jo z razredčevanjem koncentracije konzervansa – te raztopine dodajamo na gojišče, ki je okuženo z znanim številom in vrsto mikroorganizma
- Količna konzervansa, ki je enaka MIC, še ne zagotavlja zaščite končnega izdelka
- Challenge test

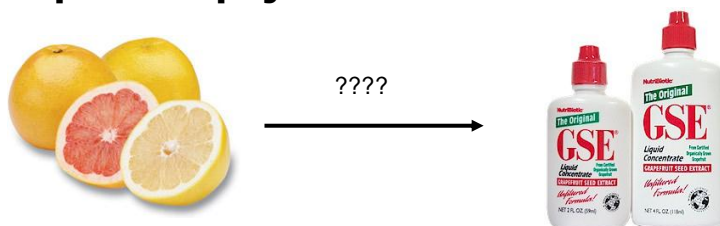
## Naravni konzervansi

---

- **Alternativa parabenom?**
  - Bolj je izdelek naraven – bolj je podvržen MB kvarljivosti
  - Seveda imajo nekatere substance naravnega izvora tudi določeno stopnjo protimikrobnega delovanja
    - Potrebne visoke koncentracije – iritacije kože
    - Učinkovite le proti določenim vrstam MO
    - Delujejo omejen čas
- Naravni ekstrakti vsebujejo velikokrat tudi do 40% različnih glikolov, ki delujejo proti glivam in plesnim
- Izvlečki naravnega izvora, namenjeni za druge uporabe, lahko bistveno pripomorejo k dodatni MB zaščiti končnega izdelka

## Ekstrakt grenivkinih pečk GSE

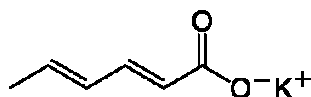
- grapefruit seed extract –GSE ni grenivkin sok ali eterično olje
- GSE dobijo tako, da polifenolne sestavine grenivke s kemijskimi postopki pretvorijo v kvarterene amonijeve soli, ki imajo protimikrobne lastnosti – **koliko so potem spojine še naravne?**



## Ekstrakt grenivkinih pečk GSE

- Večina GSE izdelkov vsebuje tudi 'sintetične' konzervanse.
  - V eni izmed študij so (J Agric Food Chem. 2006 May 31;54(11):3768-72.) so dokazali, da 7 od 9-ih izdelkov vsebuje ali benzethonijev klorid, ali benzalkonijev klorid, skupaj s parabeni, benzojevo kislino in salicilno kislino
  - V drugi študiji so dokazali, da naravni GSE ni izkazoval protimikrobnih lastnosti. Le-te so bile izražene le ob prisotnosti sintetičnih konzervansov v ekstraktu
- **V znanstvenih krogih se pojavlja dvom, če same sestavine naravnega GSE, ki ni bil kemijsko obdelan, dejansko sploh posedujejo protimikrobne lastnosti.**

## Kalijev sorbat



- Učinkovit konzervans proti glivam in plesnim, manj proti bakterijam
- Veliko se uporablja v industriji hrane
- Kot alternativa parabenom
- Aneks V: max konc do 0.6% kot kislina, deluje pri pH 4 - 6
- Sorbinska kislina je prisotna v naravi, danes jo pridobivajo sintezno

## Eterična olja



- Protimikrobno in antiseptično delovanje:
  - brinjevo, evkaliptovo olje
  - polifenolne spojine v mandljevem olju, olivnem olju in ognjičevem ekstraktu
  - eterično olje sivke in eterično olje žajblj
  - mentol
  - propolis
  - In še bi lahko naštevali...
- Kot konzervanse jih običajno ne moremo uporabiti, saj so koncentracije, ki bi ščitile izdelek tako visoke, da bi povzročile hude iritacije na koži



## Kozmetični izdelki 'brez konzervansov'

---

- **paraben-free označijo kot preservative-free – ZAVAJANJE POTROŠNIKOV!!**
- Kateri izdelki so res lahko brez konzervansov?
  - Če so popolnoma brez vode, ki je ključna za razvoj MO
  - Kadar je poleg voda, moramo le to mikrobom odtegniti na različne načine: z dodatkom poliolov, sladkorjev, hidrolizatov proteinov, amino kislin
  - Odtegnitev vode ni povsem učinkovita pri preprečevanju rasti gliv in plesni
  - Vlogo konzervansov imajo lahko druge pomožne snovi v izdelku, ki niso navedene v Aneksu VI
  - Zagotavljanje pH pod 5 je lahko učinkovito proti razrasti bakterij, ne pa proti glivam in plesnim
  - Silikonske podlage

## Kozmetični izdelki 'brez konzervansov'

---

- Antiperspiranti (vsebujejo protimikrobne učinkovine –  $Al^{3+}$ -soli, lahko so v podlagi na osnovi silikonov, ki dajo nemasten občutek) – proizvajalec mora zagotoviti MB varnost izdelka, četudi konzervans ni dodan
- Sterilizirani izdelki, polnjeni v majhne vsebnike, ki jih porabimo v 3 dneh; pomožne snovi; ki niso primerne za razrast MO; cena



## Katere snovi/tehnologije izboljšajo protimikrobno zaščito?

---

- Veliko rastlinskih eteričnih olj
- Propilen glikol in drugi dioli imajo fungicidno in protimikrobno delovanje, hkrati izboljšajo topnost konzervansov
- EDTA – kelira soli  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Mg}^{2+}$ , ki so nujne pri tvorbi celične membrane MO
- Pomembno upoštevanje dobre proizvodne prakse
- Tehnološka oblika izdelka – zunanja lipofilna faza (če seveda ni prisotne veliko vode kot notranje faze)



## Konzervansi v naravni kozmetiki

---

- V naravni kozmetiki ni nujno, da so konzervansi naravni – so sintezno pridobljeni
  - benzilalkohol
  - sorbinska kislina in njene soli
  - benzojska kislina, njene soli in estri
  - salicilna kislina in njene soli
  - Parahidroksibenzojska kislina in soli



## Zaključki

---

- Konzervansi so potrebni za zaščito izdelka
- Pri izbiranju varnih konzervansov moramo slediti komentarjem znanstvenih in strokovnih komisij in te podatke ažurno spremljati, tudi s pregledom relevantne znanstvene publicistike
- Parabeni so še vedno najbolj uporabljeni konzervansi v kozmetičnih izdelkih
- Besede 'naravni' konzervansi in izdelki 'brez konzervansov' se običajno navajajo le v reklamne namene in pogosto zavajajo potrošnike
- Za večjo MB zaščito izdelkov je potrebno upoštevati
  - DPP
  - in tehnološko obliko izdelka



## Literatura

---

- W Raab, U. Kindl, Pflegekosmetik 4 izdaja, 2004 (Konservierungsstoffe in der Kosmetik)
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER PRODUCTS SCCP
- Extended Opinion on Parabens, underarm cosmetics and breast cancer, 2005 in ostala mnenja SCCP