



OKSIDACIJE, AVTOOKSIDACIJE IN ANTIOKSIDANTI

Saša Baumgartner

Kozmetični izdelki 1



VSEBINA

- Reakcija oksidacije, avtooksidacije
- Prosti radikali
- Kinetika avtooksidacije in simptomi za njen začetek
- Antioksidanti
 - Fenolni antioksidanti
 - Reducirajoče spojine
 - Kelirajoče spojine
 - Sinergizem
 - Dodatna zaščita pred avtooksidacijo
 - Sklep



UVOD

- Oksidacijski procesi:
 - v telesu
 - v kozmetičnem izdelku
- antioksidacijski sistemi in antioksidantne spojine
 - Telesni antioksidacijski sistemi:
 - Encimski (superoksidna dismutaza, katalaze, glutation peroksidaza)
 - Neencimski (vitamina C in E, glutation, ubikinol/ubikinon)
 - Spojine za zaščito kozmetičnih izdelkov oz. njihovih sestavin



Uvod

- Rastlinske in živalske maščobe postanejo na zraku sčasoma žarke
 - Neprijeten vonj
 - Produkti škodljivi za kožo
- Kvarjenje maščob zaradi
 - Mikroorganizmov in pod vplivom lipaz (konzervansi)
 - Razpada nenasičenih maščobnih kislin (antioksidanti)



Uvod

- Oksidativni razpad je posledica kontakta z zračnim kisikom
- Oksidativni razpad se pospeši v prisotnosti:
 - Svetlobe
 - Toplote
 - Kovinskih ionov
 - že prisotnih žarkih maščob
 - Vlage
 - Prosih maščobnih kislin
- Kako lahko preprečimo oziroma upočasnimo oksidativen razpad substanc?



AVTOOKSIDACIJA

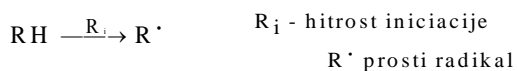
- reakcija med molekularnim kisikom in organskimi molekulami pod milimi pogoji
- spontane reakcije
- *verižne reakcije, kjer sodelujejo **prosti radikali**.*
 - *Prosti radikali so atomi ali molekule, ki imajo enega ali več nesparjenih valenčnih elektronov.*
- *Zelo močni in reaktivni oksidanti - reaktivne kisikove spojine (ROS).*

Primer nekaterih prostih radikalov in reaktivnih kisikovih spojin, ki povzročajo avtooksidacijo

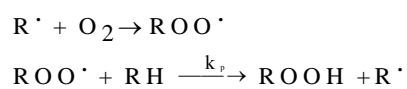
prosti radikali	ROS
singletni kisik 1O_2	vodikov peroksid H_2O_2
superoksid $^{\cdot}O_2^-$	hipoklorna kislina $HOCl$
hidroksilni radikal $^{\cdot}OH$	lipidni hidroperoksid $ROOH$
hidroperoksi radikal $^{\cdot}O_2H$	/
peroksi radikal ROO^{\cdot}	/

Tri stopnje verižne reakcije avtooksidacije

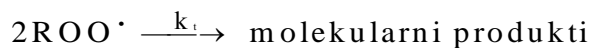
1. INICIACIJA (proženje):



2. PROPAGACIJA:



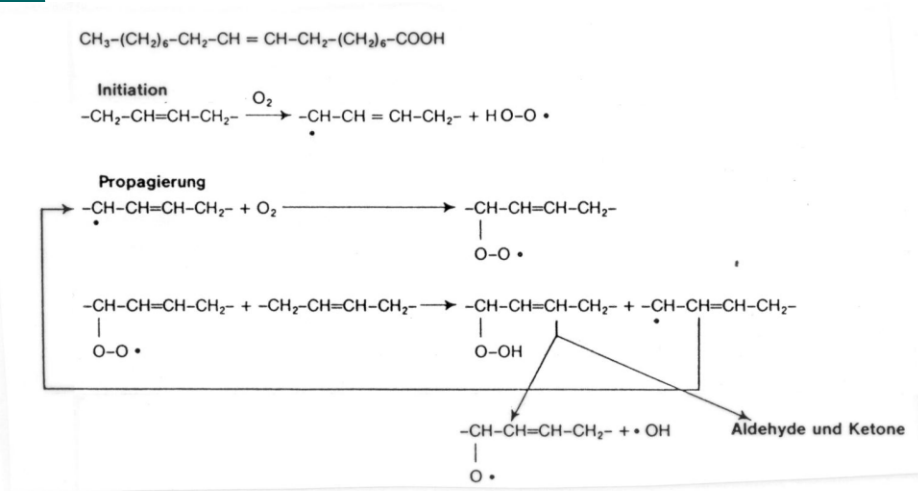
3. TERMINACIJA:



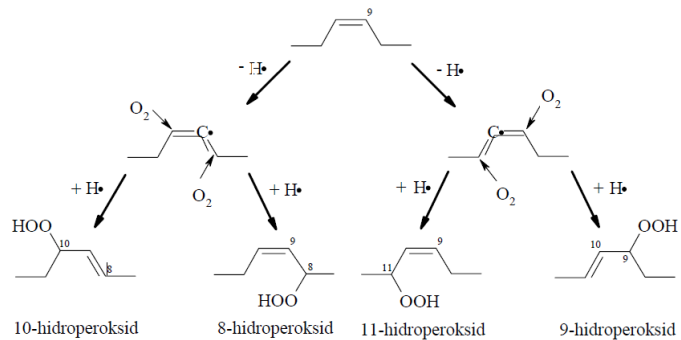
k_p - hitrostna konstanta propagacije drugega reda

k_t - hitrostna konstanta terminacije drugega reda

Oksidacijski mehanizem maščobne kisline



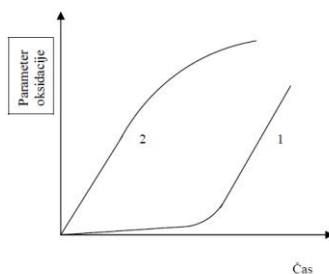
Produkti avtooksidacije oleinske kisline



Slika 10: Mehanizem avtooksidacije oleinske maščobne kisline in nastanek hidroperoksidov (Frankel, 1998)

Iniciacija

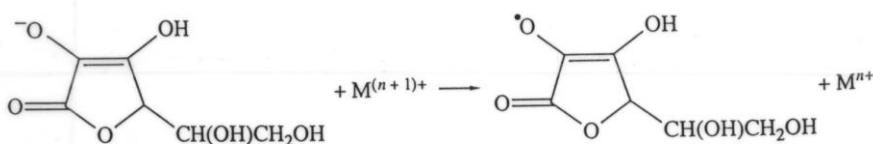
- tvorijo se prosti radikali
- indukcijski čas
- porabi se malo substrata
- katalizatorji
reakcije: kovinski ioni, svetloba, toplota, baze



Avtooksidacija nenasičenih maščob – koncentracija prooksidanta: 1 – nizka, 2 – visoka (Belitz in sod., 2004)

http://www.digitalna-knjiznica.bf.uni-lj.si/dn_pusnik_tomaz.pdf

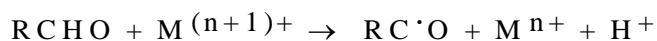
Iniciacija avtooksidacije askorbinske kisline z Fe^{3+} ali Cu^{2+}



avtooksidacije, kjer kovinski ioni reagirajo s hidroperoksidi

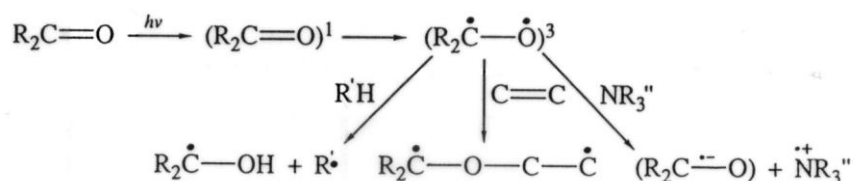
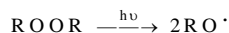
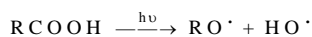


Kovinski ion pa se lahko regenerira. Primer regeneracije, če je oksidacijski produkt aldehid



Iniciacija s svetlobo

Svetlobna energija (UV in VIS) lahko razcepi naslednje vezi

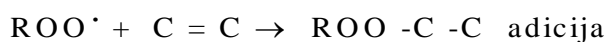
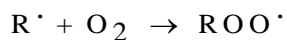


Svetlobno inducirana razgradnja karbonilne spojine

Propagacija

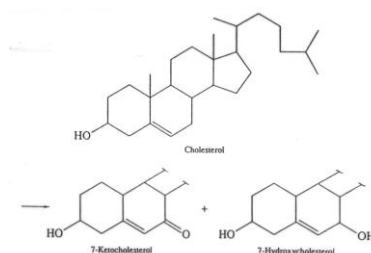
- Skoraj vsi radikali, ki nastanejo v fazi iniciacije, reagirajo z molekularnim kisikom, da nastanejo peroksidni radikali. Nato v glavnem potečeta dve reakciji:

- prenos vodikovega atoma iz substrata na peroksi radikal
- adicija peroksi radikala na dvojno vez

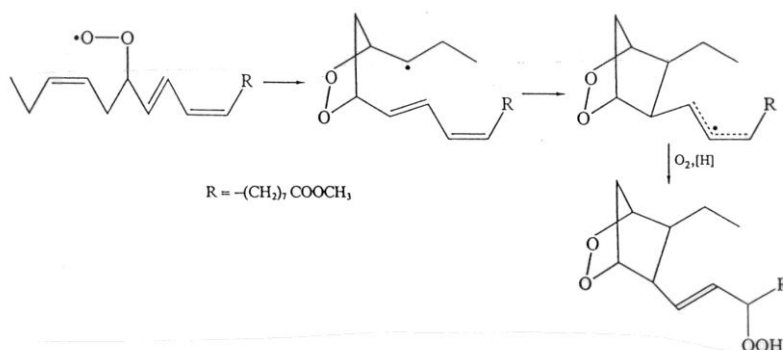


Reakcije prenosa vodikovega atoma

- Vezavna energija O-H v ROO-H je **89 kcal/mol**.
- H atom se iz vseh spojin, v katerih je vezan z energijo ≤ 89 kcal/mol, odcepi in prenese na peroksi radikal.
- S poznavanjem disociacijske energije posameznih vezi v molekuli, lahko napovemo primarno reakcijsko mesto za organsko spojimo.



Adicija peroksi radikala s tvorbo stabilnega produkta



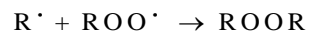


Terminacija

- V tej fazi se prosti radikali porabijo za tvorbo molekularnih produktov. Terminacija poteče naverjetneje na tri možne načine, odvisno od koncentracije kisika:
 1. **nizka** koncentracija kisika
 - **alkil radikal z drugim alkil radikalom**

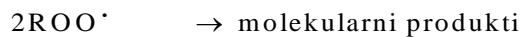


- **alkil radikal s peroksi radikalom**



Terminacija

2. razmeroma **visoka** koncentracija kisika
 - v fazi propagacije pogasitev kisika
 - nato reakcija med dvema peroksi radikaloma (verižna reakcija):



KINETIKA AVTOOKSIDACIJE

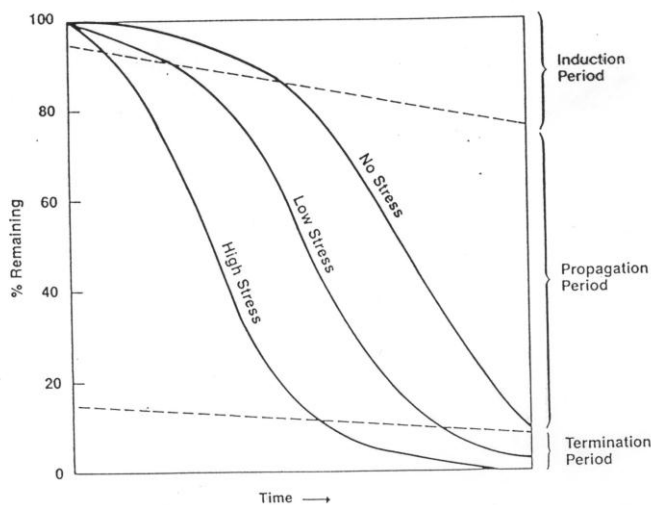


FIG. 1. Typical decomposition profiles for free-radical chain autoxidation under various conditions.

Produkti avtooksidacije

- glavni razlog za poslabšanje vonja proizvoda (žarkost) in za iritacije na koži
- glavni produkti nastanejo s procesom propagacije
- primarni produkti avtooksidacije so **hidroperoksidi**



Problem avtooksidacij v kozmetičnem izdelku

- Avtooksidacijski razpad substance je potrebno ugotoviti že v zgodnji fazi razvoja izdelka – nujno je poiskati vzrok za tovrstno razgradnjo – rešitev
- Nekaj simptomov za indikacijo avtooksidacije:
 - S-oblika krivulje razpada substance
 - Sledovi kovinskih ionov pospešijo hitrost razpada
 - Prisotnost kisika vpliva na hitrost razpada zaradi T ali UV-VIS
 - pH razpadlih produktov v raztopini je nižji (tvorba produktov karboksilne kisline)
 - Sprememba barve



Problem avtooksidacij v kozmetičnem izdelku

- Najbolj zanesljiv dokaz avtooksidacijskega razpada je analitika razgradnih produktov
- Včasih prisotnost nekaterih pomožnih snovi (PEG, Brij) povzroči razpad drugih substanc
- Avtooksidacija poteče hitreje v raztopinah kot v trdnem stanju

- Kako določimo stopnjo pokvarjenosti lipofilnih substanc?



Antioksidanti

- So spojine, ki jih dodajamo v manjših količinah k različnim avtooksidabilnim materialom, zato da upočasnijo ali zadržijo oksidativne procese. Po svoji vlogi so v izdelkih pomožne snovi, vendar imajo pomembno vlogo
- Imajo vlogo lovilca radikalov, ki tvorijo stabilne vmesne produkte – tako se prekine verižna reakcija, saj se prosti radikali ne vežejo več s kisikom



Antioksidanti - razdelitev

- Kemizmu
 - fenolni, amino in imino derivati, ...
- Izvoru
 - naravni, sintetični
- Mehanizmu delovanja
 - primarni ali pravi, sinergisti, reducirajoči, kelatorji
- Glede na materiale, ki jih ščitijo pred avtooksidacijo
 - za zaščito polimerov, hrane, kozmetičnih izdelkov, farmacevtskih izdelkov, embalaže,...



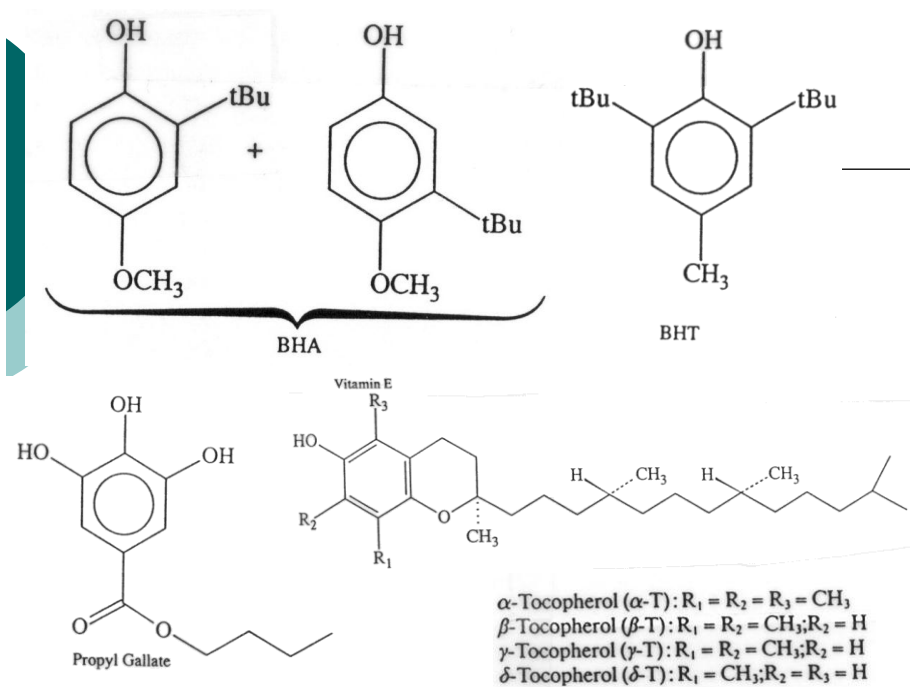
Antioksidanti

- Pogosto jih uporabljamo v kombinaciji – **sinergistično** delovanje
- Običajne koncentracije antioksidantov: 0.01 – 0.03%
- Včasih so antioksidanti aktivne substance – takrat se uporabijo v višjih konc.
- Če je $\text{pH} > 7$ – večina antioksidantov izgubi svojo vlogo
- Nekatere naravne maščobe in olja imajo antioksidante, ki pa se s čiščenjem (rafiniranjem) razgradijo, zato se antioksidanti dodajajo



Splošne zahteve za antioksidante

- Toksikološko sprejemljivi – varni
- Visoko učinkoviti pri nizki koncentraciji
- Ne vstopajo v interakcijo z drugimi snovmi
- Koži prijazni
- Topni v maščobah
- Stabilni pri višjih T



Lastnosti nekaterih fenolnih antioksidantov

- o **butilhidroksianizol - BHA, butilhidroksitoluen - BHT, TBHQ, propil galat, tokoferoli -vitamin E.**
- o Skriti fenoli imajo ob hidroksilni skupini neposredno na sosednjem C atomu fenolnega obroča vezano terciarno-butilno ali metilno skupino, npr. BHA, BHT, tokoferoli
- o hidroksilno skupino imajo zaščiteno pred hidrofiličnim topilom s sosednjo lipofilno skupino
- o skriti fenoli so skoraj povsem netopni v vodi, dobro pa se raztapljajo v nepolarnih topilih (olja in ostali lipidi)
- o Topnost antioksidantov v različnih topilih je zelo pomembna, saj je to že prvo merilo za izbor antioksidanta v določenem produktu



Butilhidroksianizol - BHA

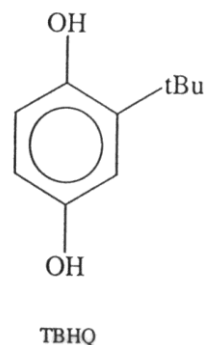
- Sestavljen iz 3-terc-butil-4-metoksifenola (do 15%), ostalo je 2-terc-butil-4-metoksifenol.
- 3-BHA je kot antioksidant bolj učinkovit kot 2-BHA.
- Beli kristali, topni v etanolu, propilenglikolu, netopen v vodi
- Uporaben v koncentraciji: 0,005 – 0,02%)
- uporaba v kombinaciji z BHT, galati
- Sinergizem s citronsko kislino



Butilhidroksitoluen - BHT

- beli trdni kristalčki, brez vonja in okusa, topen v oljih, parafinu, etanolu, netopen v vodi
- Kombinirajo ga z drugimi antioksidanti: BHA, citronska kislina in njeni estri.
- Uporaben v koncentracijah: 0.001 – 0.02%

Butilhidrokinon - TBHQ



- Beli kristali, netopen v vodi
- Topen v oljih, etanolu
- Ščiti večkrat nenasičene maščobne kisline
- Uporablja se v koncentracijah: 0.02 – 2%
- Velikokrat se uporablja v sinergističnih kombinacijah

Alkil galati

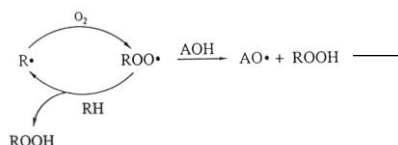
- estri galne kisline: butil, dodecil, etil, izopropil, **propil**, oktil estri
- Belo rumenkast prašek, topen v etanolu in propilenglikolu
- Uporabni v koncentraciji: 0,05 – 0,1%
- S sledovi soli Fe^{3+} tvorijo galati močno obarvane spojine, kar spremeni videz izdelka.
 - Za preprečevanje obarvanosti dodajajo citronsko kislino.
- Galati niso obstojni pri povišani T in v alkalnem.
- Dodatek kislin izboljša antioksidantne lastnosti galatov.

Tokoferoli – vitamin E

- Naravnega izvora: sestavljajo ga 4 izomerne strukture
- Rumenkasta tekočina, netopna v vodi
- Kot antioksidant konc: 0.001 – 0.5%
- Poznan sinergizem med vitaminom C in E
- Ima različne vloge v kozmetičnih izdelkih:
 - Antioksidant
 - Izdelki proti staranju
 - Izdelki za zaščito pred soncem ...

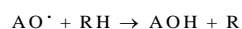
Mehanizem delovanja fenolnih antioksidantov

- Pretrgajo verižno reakcijo

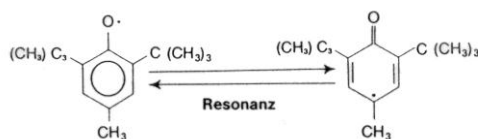


- antioksidantni radikal AO• lahko reagira na več različnih načinov:

- s substratom RH ,vodiv novo verižno reakcijo



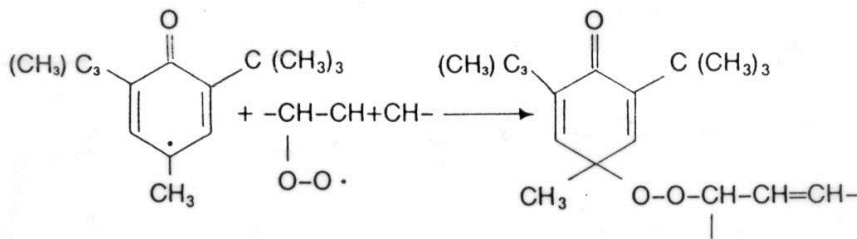
↓ O₂
verižna reakcija



- Bolj verjetna resonančna stabilizacija AO•

Mehanizem delovanja fenolnih antioksidantov

- AO• radikal lahko reagira z ROO• ali drugim AO• in tvori različne nevtralne produkte, ki v verižni reakciji ne tekmujejo več.



Določanje optimalne koncentracije antioksidantov

- pravilno izbrani antioksidanti in v zadostni koncentraciji
- učinkovitost posameznega sistema antioksidantov, nam pokaže naraščanje indukcijskega časa reakcije
- upoštevanje faktorjev okolice, ki prav tako značilno vplivajo na hitrost avtooksidacije
- eksperimentalno določanje optimalne koncentracije antioksidantov za posamezni izdelek pri nadzorovanih zunanjih pogojih

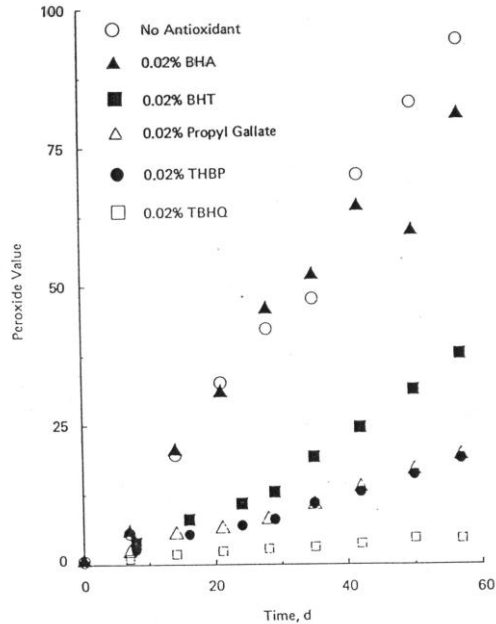


FIG. 3. Effect of antioxidants on the peroxide increase in palm oil stored at 60°C.

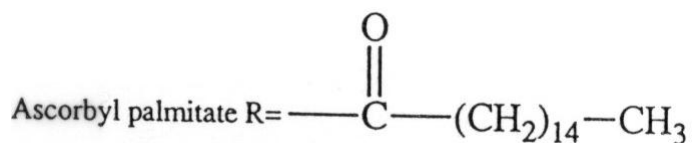
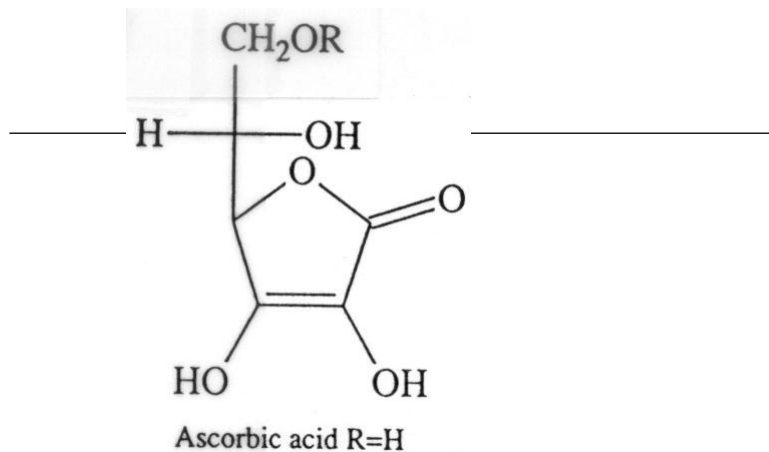
Sinergizem

- vsota individualnega delovanja posameznih antioksidantov manjša kot učinkovitost kombinacije antioksidantov v zmesi
- s sinergističnim delovanjem se koncentracija posameznih antioksidantov zmanjša, učinkovitost poveča
- kombinacija ni nujno sestavljena iz dveh spojin, ki imata antioksidacijske lastnosti

Verbindung	verwendete Konzentration in %	Verarbeitung	Anwendung und Wirkung			
Zitronensäure Phosphorsäure	0,005–0,2	schwer fettlöstl., deshalb feinst suspendiert oder unter Verwendung eines Lösungsm. eingearbeitet	in pflanzlichen Fetten in Verb. mit den enthaltenen nat. phenol. Antioxidantien; in tierischen Fetten zusammen mit NDGA, BHA, Tocopherole und Alkylgalate; besser wirksam in vegetabilischen Fetten.			
Zitronensäureester (Stearyl-, Lauryl-, Oleyl-, Isopropylcitrat)	0,05 –0,5	in der Fettgrundlage gelöst	wie oben als Metallioneninaktivator, jedoch bessere Wirkung durch gesteigerte Lipophilie			
Phosphorsäurederivate Monophosphate (neutr. und saure) Polyphosphate organ. Phosphate synthetische: Dodecyl-, Hexosephos. natürliche: Lecithin Kephalin	0,005–0,01 0,005–0,01 0,05 –0,5	<table border="0"> <tr> <td rowspan="2">}</td> <td>feinst suspendiert</td> </tr> <tr> <td>in Ölen und Fetten gelöst</td> </tr> </table>	}	feinst suspendiert	in Ölen und Fetten gelöst	<p>Metallionenkomplexierung, pH-Regulierung in Kombination mit BHA, BHT, NDGA besonders wirksam: Natriumpolyphosphat (Grahamscher Salz)</p> <p>in Verbindung mit phenol. Antioxidantien Wirkung bei tierischen Fetten geringer als bei pflanzlichen</p>
}	feinst suspendiert					
	in Ölen und Fetten gelöst					
Weinsäure Citraconsäure	0,01 –0,02 0,03 –0,045	wie unter Zitronensäure				

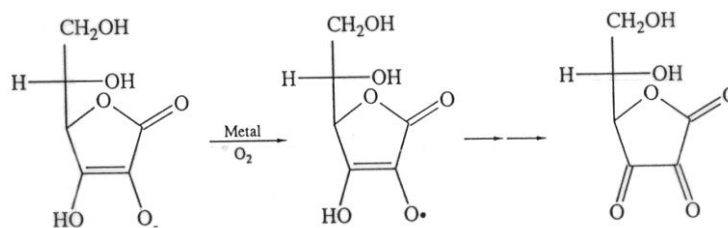
Reducirajoče substance

- So velikokrat vodotopne, zato jih vgrajujejo v vodne medije ali delno vodne medije
- delujejo **preventivno**
- zlahka se oksidirajo – podvrženi so avtooksidaciji, tako da vežejo molekularni kisik - **oxygen scavengers - pometači kisika**
- Nekatere r.spojine lahko razgradijo tudi perokside, kelirajo kovinske ione, delujejo kot antioksidanti, ki pretrgajo verižno reakcijo



Askorbinska kislina in njeni estri - askorbil palmitat

- značilna avtooksidacija v zraku (katalizirajo jo: Cu^{2+} , Fe^{3+} , ...)
- katalizirana reakcija je kompleksna
- najbolj verjeten mehanizem reakcije:





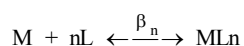
Askorbinska kislina in njeni estri - askorbil palmitat

- Uporabna v koncentracijah: 0.01 – 0.015% - kot kislina ter 0.001 – 0.2% kot ester
- Lahko veže kisik v prisotnosti kovin, lahko kelira kovinske ione, lahko prekine verižne reakcije
- Askorbinska kislina ali njen ester askorbilpalmitat skupaj s fenolnimi antioksidanti delujeta sinergistično.
- Največkrat pa se uporablja v kombinaciji z vitaminom E, ki ga ščiti pred oksidacijo



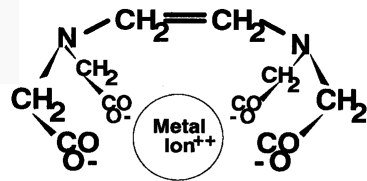
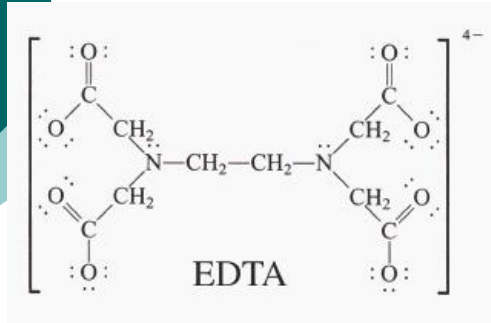
Kelirajoče spojine - kelatorji

- Kelatorji (ligandi) z večvalentnim kovinskim ionom tvorijo kompleks ligand - kovina.



- stabilnostna konstanta je merilo stabilnosti kompleksa. Večja je, močnejši je kompleks.
EDTA > citronska kislina > vinska kislina
- kompleksacija bolje poteka pri višjem pH, ko so karboksi ligandi v ioniziranem stanju

Di-natrijeva sol etilendiamintetraočetne kisline - EDTA



Ethylenediaminetetraočetna kislina (EDTA) kelatira metalni ion

Di-natrijeva sol etilendiamintetraočetne kisline - EDTA

- ioni prehodnih kovin imajo veliko vlogo kot iniciatorji ali katalizatorji avtooksidativnih reakcij
- Tvorba kompleksov z EDTA zmanjša avtooksidacijske razgradnje
- **EDTA** kot kalcij - dinatrijeva sol je eden najpogostejših kelatorjev v kozmetičnih izdelkih
- EDTA deluje s fenolnimi antioksidanti ali z drugimi kelatorji sinergistično
- kot kelatorji se poleg EDTA pojavljajo še citronska kislina, vinska kislina



DODATNI NAČINI INHIBICIJE AVTOOKSIDACIJE

- **TEMPERATURA**
- **URAVNAVA pH**
- **ODSTRANJEVANJE KISIKA**
- **ODSTRANJEVANJE PEROKSIDOV**
- **ZAŠČITA PRED SVETLOBO**



Zaključek

- Pomen preventive
- Vzdrževanje stanja oz. preprečevanje avtooksidacije
- Zavedati se moramo, da kakovost v izdelke vgrajujemo in da so naknadni popravki v večini primerov nezadovoljivi ali celo neuspešni