

Konserwanty w kosmetyce

Krótki przegląd i tendencje rozwoju

dr inż. Dariusz Lipiak

Dyrektor Oddziału Produktów
Farmaceutycznych
Brenntag Polska Sp. z o.o.

BRENTAG

Intensywny rozwój rynku kosmetycznego spowodował, że konsumenci od pewnego czasu zaczęli żądać produktów nie tylko upiększających, ale także funkcjonalnych. Określenie to dotyczy produktów zawierających w swoim składzie substancje czynne o szerszym zakresie działania niż zwykły kosmetyk kamuflujący niedoskonałości cery takie jak puder czy szminka. Stąd ponad 25 lat temu wprowadzono określenie „środki kosmetyczne o działaniu leczniczym” (kosmeceutyki)^{1,2} obejmujące produkty nie należące sensu stricto do leków i nie należące w pełni do kosmetyków.

Z jednej strony można je uważać za kosmetyki w sensie środków upiększających podczas gdy inne uważa się za leki, które zawierają substancje czynne pielęgnujące skórę czy nawet chroniące ją przed urazami. Środki kosmetyczne o działaniu leczniczym należy umieścić pomiędzy kosmetykami a lekami. Składniki produktu określają jego status, ten sam komponent może być kosmetykiem w jednym przypadku i lekiem w innym przypadku. Nawet wodę można zaklasyfikować jako środek o działaniu leczniczym, mający wpływ na nawodnienie warstwy rogowej naskórka. Inaczej mówiąc kosmeceutyki są produktami kosmetycznymi, które zawierają składniki bioaktywne przeznaczone do wywołania korzystnego efektu fizjologicznego (być może kosmeceutyki należałoby tak klasyfikować jak przemysł spożywczy klasyfikuje suplementy diety).

Należy pamiętać, że lek może być w pewnym stopniu toksyczny i powodować działania uboczne ale jego utrzymanie się na rynku będzie zależało od przewagi korzyści w stosunku do ryzyka zastosowania. Produkt kosmetyczny lub zewnętrzny lek dermatologiczny przede wszystkim nie może szkodzić, bezpieczeństwo produktu stawiane jest przed jego skutecznością. Ten dualizm dotyczący interpretacji czy dany produkt ze względu na jego składowe jest lekiem czy kosmetykiem znalazł odzwierciedlenie w uregulowaniach prawnych. Produkty farmakopealne nie zawierają już listy dozwolonych konserwantów, podczas gdy ma ją Dyrektywa Kosmetyczna UE 2008/0025 (Aneks VI Cosmetic Product Directive) jak i Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2008³.

Charakterystyka, kryteria doboru

Konserwanty należą do większej grupy związków stosowanych w kosmetyce do substancji o działaniu przeciwustrojowym. Przy ich wysokim



stężeniu, sięgającym około 1%, mogą one być czynnikami hamującymi nadmierną aktywność drobnoustrojów patogennych w preparatach takich jak dezodoranty, środki przeciwłupieżowe czy też artykuły do pielęgnacji jamy ustnej i zębów. Użyte w niższym stężeniu, zwykle około 0,1 – 0,5%, spełniają natomiast funkcję konserwantów, czyli substancji umożliwiających przechowywanie samych artykułów kosmetycznych.

Konserwanty wyrobów kosmetycznych powinny spełniać kilka kryteriów⁴:

- nie powinny być toksyczne
- nie powinny wywoływać podrażnień i uczuleń
- nie powinny niszczyć naturalnej flory bakteryjnej skóry
- nie powinny wpływać na zapach i barwę kosmetyku
- nie powinny się kumulować
- powinny wykazywać aktywność biologiczną wobec szerokiego spektrum drobnoustrojów przy niskich stężeniach
- powinny być stabilne i nie wchodzić w interakcje z innymi składnikami kosmetyku.



Konserwanty są substancjami hamującymi rozwój bakterii i grzybów w tym pleśni i drożdży, co opóźnia proces obniżania się wartości wyrobu, wywołany ewentualną fermentacją, zmianą jego zapachu, konsystencji, wyglądu na przykład rozdzielania się faz. Są dodawane do kosmetyków celem przedłużenia ich trwałości. Jako, że produkty kosmetyczne zawierają substancje organiczne podatne na działanie drobnoustrojów ich dodatek jest niezbędny aby utrzymać wysoką jakość wyrobu w trakcie magazynowania i przechowywania. Obecność konserwantów w wyrobie zapobiega również powstawaniu produktów przemiany materii mikroorganizmów, które z kolei mogą być przyczyną wystąpienia podrażnienia skóry i błon śluzowych. Środki konserwujące są niezbędne w kosmetykach zawierających wodę i składniki organiczne, które cechuje wysoka podatność na wpływ drobnoustrojów.

Podczas doboru czynnika konserwującego dla określonego artykułu kosmetycznego uwzględnia się przeznaczenie wyrobu, jego odczyn PH oraz możliwość współdziałania lub antagonistyczne działanie konserwantu z innymi składnikami preparatu.

Podczas wytwarzania produktu należy zatroszczyć się o to by nie przegrzać konserwantu, przegrzanie może bowiem unieczynnić jego działanie. Wiele konserwantów uwalnia formaldehyd, dlatego ważna jest kontrola, że substancja czynna środka kosmetycznego nie wchodzi w reakcję z formaldehydem. Dodatkowo jeżeli substancja czynna zawiera aminy I- lub II-rzędowe to będzie reagować z formaldehydem tworząc zasadę Schiff'a, która może zmienić kolor końcowego produktu jak i zniszczyć działanie substancji czynnej. Proces konserwacji produktu jest jednym z ważniejszych, wiele produktów nie przechodzi testów stabilności z powodu problemów z ich konserwacją

Jednym z kryteriów doboru konserwantu jest jego rozpuszczalność⁵. Konserwanty muszą chronić fazę wodną (np. emulsji), stąd muszą być w określonym stopniu rozpuszczalne w wodzie. Z drugiej strony, aby wykazywać aktywność przeciw mikrobiologiczną muszą przenikać przez błonę lipidową drobnoustrojów dlatego też muszą być rozpuszczalne

w tłuszczach. W zależności od współczynnika podziału olej/woda konserwant skupia się w jednej lub w drugiej fazie. Stąd zazwyczaj stosuje się mieszaninę konserwantu lipofilowego wraz z hydrofilowym.

Nie ma konserwantów uniwersalnych, każdy z konserwantów wykazuje inne działanie w stosunku do bakterii Gram-dodatnich czy Gram-ujemnych, grzybów i drożdży. Zazwyczaj dany konserwant jest bardziej skuteczny w stosunku do określonej grupy mikroorganizmów a do innej w słabszym stopniu. Skuteczność działania określa się przez oznaczenie minimalnego stężenia hamującego (MIC = minimum inhibitory concentration) rozwój danego mikroorganizmu. Aby uzyskać możliwie szerokie spektrum skuteczności stosuje się mieszaniny konserwantów o różnej aktywności. Bardzo ważne jest pH środowiska w którym są stosowane konserwanty np. kwaśne stają się aktywne przy pH poniżej 5. Należy brać pod uwagę wszystkie czynniki które mogą obniżyć stężenie konserwantu w produkcie np. niejonowe emulgatory wiążą konserwanty, podobnie tworzywa a w szczególności polietyleny będące składnikiem opakowań także mogą wiązać konserwanty nawet do 50%.

Stosowane w artykułach kosmetycznych konserwanty posiadają różnorodną strukturę chemiczną. Ze względu na obecność różnych grup funkcyjnych w budowie chemicznej tych substancji, często warunkujących ich aktywność biologiczną, konserwanty można podzielić na pochodne kwasów organicznych, aldehydów, alkoholi, fenoli, guanidyny, soli amoniowych⁶. Inna klasyfikację można przyjąć ze względu na budowę chemiczną, jako związki nieorganiczne, organiczne, heterocykliczne czy organiczne związki rtęci.

Obecnie część produktów kosmetycznych jest reklamowana jako bardziej przyjazna skórze ze względu na to że „nie zawierają konserwantów”. Jest to stwierdzenie ewidentnie mylące służące jedynie celom marketingowym, ponieważ wszystkie preparaty kosmetyczne muszą zawierać środki konserwujące. Jak wspomniano wyżej jest wiele kategorii środków konserwujących jako konserwanty są też stosowane antyoksydanty. Są to substancje zapobiegające jełczeniu oleju w pro-

dukcie kosmetycznym oraz chroniące przed rozkładem substancje barwiące. Do środków konserwujących będących antyoksydantami są zaliczane octan tokoferolu, palmitynian retinolu oraz kwas askorbinowy. Inną kategorią związków konserwujących są substancje zapobiegające zanieczyszczeniu wyrobu przez drobnoustroje takie jak bakterie, drożdżaki czy pleśnie. Do tych substancji zaliczamy fenoksyetanol, bronopol, parabeny itp. Wszystkie preparaty zawierające wodę muszą zawierać jakiś rodzaj środka konserwującego w celu zabezpieczenia produktu przed zanieczyszczeniem w czasie jego przechowywania, bez względu na to czy określa się go jako środek konserwujący czy też nie. Na przykład niektóre wyciągi naturalne z czosnku (allicyna) czy goździków (eugenol), mają właściwości konserwujące. Niektóre tradycyjne środki konserwujące jak 2-fenoksyetanol, mają zapach róży. Dlatego też deklaruje się, że są one składnikiem zapachowym, chociaż działają jako konserwant.

Konserwanty stosowane są w celu zabezpieczenia przed wzrostem bakterii i utlenianiem w środkach kosmetycznych. Substancje konserwujące znajdują się we wszystkich środkach kosmetycznych. Formaldehyd, związki uwalniające formaldehyd, takie jak kwaternium 15, DMDM hydantoina, diazolidynilomocznik, imidiazolidynilomocznik, parabeny.

Krótki przegląd stosowanych konserwantów^{7,8}

Pochodne kwasów organicznych

Działanie kwasów organicznych jako konserwantów związane jest obniżeniem PH środowiska do wartości nie sprzyjających rozwojowi mikroorganizmów dla których optymalny zakres służący rozwojowi zamyka się w przedziale 4,5 do 9,0 PH.

Cechą wspólną wszystkich kwasów organicznych i ich pochodnych jest skuteczność przeciwdrobnoustrojowa jedynie w formie niezdysocjowanej. Brak skuteczności w stanie zdysocjowanym wiąże się z ujemnym ładunkiem błony komórkowej.

Konserwanty kwasowe występują jako środki przeciwwgrzybiczne są to zarówno pochodne organicznych kwasów alifatycznych jak i aromatycznych. Do kwasów alifatycznych które znalazły zastosowanie jako konserwanty zalicza się kwas mrówkowy, propionowy, 10-undecylenowy, sorbinowy (2,4-heksadienowy). Ten ostatni ze względu na obecność w swojej strukturze sprzężonych wiązań podwójnych musi być stosowany łącznie ze środkiem przeciwutleniającym. Do kwasów aryloalifatycznych zalicza się kwas fenoksyoctowy, do tej samej grupy należy kwas benzoesowy (np. razem z sorbinianem potasu, stosowany jako preparat Euxyl K712, daje układ „naturalnych konserwantów”, Shülke&Mayr) oraz jego hydroksypochodne 2-hydroksybenzoesowy (inaczej kwas salicylowy) oraz 4-hydroksybenzoesowy (jego estrowe pochodne występują pod nazwami handlowymi parabeny). Najpopularniejsze stosowane parabeny to etylo-, butylo-, metylopropylo- i izobutyloparaben. Są szeroko stosowanymi konserwantami postrzeganymi jako bezpieczne i nie wywołujące uczuleń ani alergii. Szerokie zastosowanie parabenów wynika z faktu, że w przeciwieństwie do innych soli czy estrów kwasów organicznych dysocjują przy stosunkowo wysokim pH układu. Podawana w literaturze wartość pKa (wartość pH dla 50% dysocjacji) wynosi dla parabenów 8,5. Oznacza to ich skuteczność do konserwacji wyrobów aż do tej wartości pH. Parabeny działają głównie przeciw grzybom i drożdżom, są również użyteczne jako substancje uniemożliwiające rozmnażanie się bakterii, szczególnie Gram-dodatnich.

Ich aktywność mikrobiologiczna w stosunku do mikroorganizmów wzrasta wraz z długością łańcucha. Równocześnie jednak wraz z długością łańcucha alkilowego wzrasta selektywność działania na poszczególne szczepy, maleje rozpuszczalność w wodzie a także obniża się zalecany zakres pH oraz rośnie podatność na dezaktywację. Parabeny stosowane są jako środki konserwujące żywność, wyroby kosmetyczne i składniki środków farmaceutycznych. Zastosowanie parabenów ma tu tendencję spadkową. Jako środki konserwujące są często niezgodne z innymi składnikami recepturowymi. Jako środki przeciwwgrzybiczne w dermatologii wykazują zbyt duże działanie alergizujące. Stąd ograniczenie FDA do zawartości 0,5%. W lekach do oczu działają zbyt wolno i również mają działanie drażniące.

W Polsce tak jak i w Unii Europejskiej estry kwasu hydroksybenzoesowego i ich sole dozwolone są do użycia w wyrobach kosmetycznych



w stężeniu do 0,4% każdego, 0,8% łącznie, zazwyczaj suma użytych parabenów mieści się w przedziale 0,3 – 0,5%. W ostatnim czasie prowadzi się ożywioną dyskusję o potencjalnym działaniu estrogenicznym parabenów aktualnie gromadzone są dane do oceny (SCCP – Scientific Committee on Consumer Products EU).

Jeszcze inną pochodną kwasów stosowaną jako konserwant jest chloroacetamid bardzo skuteczny przeciwko bakteriom Gram-dodatnim jak i Gram-ujemnym w szeroki zakresie pH. Stosowany w szamponach i w konserwacji kosmetycznych wyciągów roślinnych jednak stopniowo ograniczany w swoim zastosowaniach jako wywołujący alergię.

Aldehydy

Działanie bakteriobójcze wynika z ich wysokiej reaktywności chemicznej. Łatwo reagują z wolnymi grupami aminowymi i amidowymi

białek jako czynniki alkilujące dając połączenia pomiędzy łańcuchami peptydowymi poprzez mostki metylenowe. W efekcie takich reakcji następuje kurczenie się błony komórkowej i wzrost ciśnienia wewnątrzkomórkowego co prowadzi do obumierania komórek. Praktycznie jako konserwant z grupy aldehydów wykorzystywany jest tylko formaldehyd (aldehyd mrówkowy) wykazujący aktywność wobec bakterii i wirusów. Ze względu na możliwość wywołania reakcji alergicznej, drażniący wpływ na skórę i błony śluzowe dróg oddechowych oraz spojówki oczu jest obowiązek informowania o obecności tego konserwantu w preparacie kosmetycznym jeżeli jego stężenie jest większe niż 0,05%. W preparatach kosmetycznych może także występować w postaci związanej, która stopniowo uwalnia formaldehyd, jest to wygodniejsze i dużo bardziej bezpieczne. Do tego typu związanych substancji należy paraformaldehyd czy urotropina (heksametylenotetraamina). Ta ostatnia ma postać bezbarwnych drobnych kryształów o słodkawym smaku, w środowisku wodnym łatwo rozkłada się na amoniak i wodę. Pochodna urotropiny dość często stosowana to Dowicil 200 (chlorek N-(3-chloroallilo)heksamoniowy). Innymi związkami zawierającymi związany formaldehyd są związki heterocykliczne pochodne imidazolu MDMH (czyli metyloдимetylohydantoiny), 1,3-bis(hydroksymetylo)-5,5-dimetyloimidazolidyno-2,4-dion oraz 1,1metyleno-bis[3-(3-hydroksymetylo-2,4-dioksimidazolidyn-5-ilo)mocznik (Ultracide IM, UltraQuimica, Euxyl K200 Shülke&Mayr), który jest stosowany w mieszaninie z parabenami czy z kwasem 4-hydroksynezoesowym.

Fenole

Działanie fenolu i jego pochodnych na mikroorganizmy związane jest ze zdolnością do denaturacji białek bakteryjnych. Sam fenol działa drażniaco na skórę i błony śluzowe, roztwory fenolu o wyższym stężeniu mogą wywoływać nekrozę skóry oraz położonych pod nią tkanek jako że fenol bardzo prosto wchłania się przez skórę. Alkilowe pochodne fenolu są od niego mniej toksyczne jednocześnie wykazując skuteczniejsze działanie przeciw drobnoustrojom. Typowym przedstawicielem tej grupy związków jest izomer tymolu 4-izopropyl-3-metylofenol. Drugą ważną grupę stanowią pochodne halogenoalkilofenolowe oraz pochodne fenolu z podstawnikiem aromatycznym w pozycji orto-.

Do halogenoalkilofenoli należą PCMC (4-chloro-m-krezol) oraz 4-chloro-6-izopropyl-3-m-krezol (4-chlorotymol). PCMC nie jest zalecany jako konserwant do wyrobów kosmetycznych, które mają kontakt z błoną śluzową. 4-Chlorotymol stosowany jest głównie jako silny środek dezynfekujący w pastach do zębów. Kolejnym związkiem z tej grupy jest PCMX (4-chloro-3,5-dimetylofenol) dobrze rozpuszczający się w tłuszczach i olejach, mający silniejsze właściwości przeciwdrobnoustrojowe niż fenol czy krezol przy jednoczesnym słabszym drażnieniu skóry. Stosowany jest głównie do konserwowania wyrobów zawierających proteiny i węglowodany. Orto-arylo pochodne fenoli to o-fenylofenol (Dowicide 1) rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych oraz lub jego sól sodowa (Dowicide A) rozpuszczalna w wodzie – konserwant o właściwościach przeciwrzybiczych, stosowany w mydłach, wodach do włosów, wodach do ust. Kolejnym związkiem z tej grupy jest Triclosan (Ultracide TCS, eter 2,4,4'-trichloro-2'-hydroksydifenylowy) charakteryzują go głównie właściwości przeciwbakteryjne i słabsze



działanie przeciwko grzybom, nierozpuszczalny w wodzie za to bardzo dobrze w tłuszczach, olejach i roztworach alkalicznych. Ultracide TCS (UltraQuimica) jest środkiem wykazującym biostatyczną oraz biobójczą skuteczność w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, grzybów pleśniowych i drożdżowych a także w stosunku do wirusów np. pneumonia A i B czy hydrofobowych. Jest szczególnie efektywny na mikroorganizmy występujące na skórze ludzkiej i powodujące rozkład potu, jak również na szczepy chorobotwórcze występujące w gospodarstwach domowych czy przy produkcji żywności. Co ważne może być stosowany w produktach przeznaczonych do pielęgnacji niemowląt. Stosowanie Triclosanu w wyrobach gotowych nie eliminuje konieczności użycia klasycznych środków konserwujących. Jest to następstwem słabej efektywności Triclosanu wobec bakterii z grupy *Pseudomonas*, które w większości przypadków są odpowiedzialne za skażenia detergentowych produktów kosmetycznych i chemii gospodarczej. Zależy to również od stężenia Triclosanu. Nie należy stosować formaldehydu i jego donorów (hydantoina, imidazolidynomocznik, inne) oraz IV-rzędowych związków amoniowych, bo związki te powodują rozkład Triclosanu.

Do grupy konserwantów pochodnych difenylometanu należą chlorofen, bromofen, dichlorofen oraz heksachlorofen (ze względu na neurotoksyczność substancja wycyfana z użycia). Dichlorofen jest środkiem przeciwgrzybicznym, który jest także aktywny wobec form przetrwalnikujących.

Alkohole

Głównie alkohole jednowodorotlenowe wykazują działanie przeciwdrobnoustrojowe. Ich mechanizm działania związany jest z procesem dehydratacji protein prowadzącym do zmiany struktury białek i upośledzenia ich funkcji. Alkohole niszczą nie tylko bakterie ale także znaczną część wirusów nie działają jednak na formy przetrwalnikowe.

Jako konserwanty kosmetyczne wykorzystuje się pochodne metanolu, etanolu i propanolu pochodne te zawierają w swojej strukturze pierścień aromatyczny lub atom chlorowca. Chlorobutanol (1,1,1-trichloro-2-metylo-2-propanol) jest dobrze tolerowany przez skórę i błony śluzowe w tym oczy. W środowisku lekko kwaśnym aktywny wobec bakterii Gram-dodatnich i pleśni. Bronopol czyli 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol jest silnym konserwantem, bardzo skutecznym w stosunku do bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich. Jego skuteczność przeciwdrobnoustrojowa nie wynika z wydzielania formaldehydu, jak powszechnie się sądzi. Wykazano, że nawet przy pH 9 w ciągu 6 miesięcy z Bronopolu może wydzielić się jedynie 30% stechiometrycznie związanego formaldehydu. Podstawowe znaczenie w mechanizmie działania biobójczego ma sąsiedztwo grup hydroksymetylowych, nitrowej i bromowej przy jednym atomie węgla. Grupa nitrowa aktywuje zarówno grupy hydroksymetylowe jak i atom bromu. Pierwszym zastosowaniem bronopolu była konserwacja produktów farmaceutycznych. Szczególną efektywność wykazuje na bakterie z rodzaju *Pseudomonas* w tym chorobotwórczą *Pseudomonas aeruginosa*, które są głównie przyczyną skażeń wyrobów o dużej zawartości wody takich jak kosmetyka detergentowa, jest również skuteczny w stosunku do bakterii sulforedukujących, nie stwierdza się przy tym efektu uodporniania się bakterii na jego działanie. Działanie na grzyby pleśniowe i drożdżowe jest nieco słabsze



i dlatego też często bywa łączony z innymi biocydami, np. z parabenami, kwasem dehydrooctowym, fenoksyetanolem, fenoksypropanolem, alkoholem dwuchlorobenzylowym, imidazolidynolomocznikiem, chlorkiem benzalkoniowym.

Z farmacji znane są połączenia Bronopolu z alkoholem 2-fenylotetylowym co wzmacnia działanie biobójcze. Dodatek EDTA i jego soli poprawia działanie Bronopolu tak jak i innych układów konserwujących. Oprócz tego wykazuje także silne działanie alergenne, z tego powodu powoli odchodzi się od jego zastosowań.

Pochodne arylowe alkoholi to: alkohol benzylowy (działa przeciwbakteryjnie oraz hamuje rozwój drożdży i pleśni), 2-fenylotetanol (olejek różany, szczególnie skuteczny przeciwko bakteriom Gram-dodatnim) 2-fenoksyetanol oraz 3-fenoksypropanol. Te dwa ostatnie jako konserwanty stosowane w wodach do twarzy, kremach, i szamponach, zazwyczaj w kombinacji z innymi związkami konserwującymi (w preparatach złożonych firmy Shülke & Mayr, Euxyl: K300, K700, K400, K702, K446, K727, PE 9010) jako konserwanty złożone oraz jako repellenty. Charakteryzują się one niską alergiennością i są zalecane do zastosowań w preparatach dla alergików. Maksymalne stężenie 2-fenoksyetanolu w wyrobach kosmetycznych wynosi wg Annex VI Cosmetic Product Directive 76/768/EEC, w Polsce wg. Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie list substancji niedozwolonych lub dozwolonych z ograniczeniami do stosowania w kosmetykach sputkiwanych - 1,0%. Zalecane stężenia w układzie to 0,5-1,0%. W produktach farmaceutycznych są często stosowane wyższe stężenia 2-4%.

Pochodne organiczne rtęci.

Stosowane jako czynniki konserwujące w preparatach kosmetycznych wykazują mniejszą toksyczność oraz tendencje do kumulowania się w organizmie. Wykazują właściwości bakterio- i grzybobójcze. Stosowane związki posiadają strukturę w której rtęć jest połączona z rodnikiem alkilowym lub arylowym. Z tej grupy w kosmetyce stosowany jest tiomersal czyli sól sodowa kwasu 2-etylorortęciosalicylowego oraz volpar czyli octanfenylortęciowy. Nie wykazują działania drażniącego nawet wobec błon śluzowych przy jednoczesnej wysokiej aktywności bakterio- i przeciwgrzybiczej.

Związki heterocykliczne

O związkach pochodnych układu imidazolu wspomniano wcześniej jako konserwantach odszczepiających z grupy hydroksymetylowej formaldehyd. Do grupy konserwantów wywodzących się ze związków heterocyklicznych należy 1,1-metyleno-bis[3-(3-hydroksymetylo-2,4-dioksimidazolidyn-5-ilo)mocznik występujący pod nazwą handlową Euxyl K200 czy germall 115. Stosowany jest dość często ze względu na skuteczne działanie przeciw bakteriom Gram-ujemnym i -dodatnim w szerokim spektrum pH. Jednocześnie jest bardzo dobrze tolerowany przez skórę i błony śluzowe w tym także oczy. Stosowany jako konserwant złożony wraz z kwasem 4-hydroksybenzoesowym jako czynnikiem przeciwgrzybiczym. Kolejną grupę konserwantów tworzą związki pochodne zawierające pierścienie 6cio członowe z jednym atomem tlenu (pochodne piranu) lub dwoma atomami tlenu (pochodne 1,3dioksanu). Pochodną piranu jest kwas dehydrooctowy występujący pod nazwą

handlową DHA lub DHS. Łatwo rozpuszcza się w alkoholach, glikolach, i olejach roślinnych słabo w wodzie (w wodzie dobrze rozpuszcza się jego sól sodowa mająca formę hydratu DHA-S). W środowisku kwaśnym, dla pH niższego od 6 DHA jest skuteczny przeciwko pleśniom i drożdżom, przy słabej aktywności przeciwko bakteriom. Pochodne pierścienia 1,3-dioksanu to dioksin (Dioksin) oraz bronidoks (Bronidox) oba mimo bardzo dobrych właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwpleśniowych oraz rozpuszczalności zarówno w wodzie jak i w olejach są wycofywane ze względu na potencjalne działanie kancerogenne.

Natępną grupę konserwantów tworzą pochodne pirydyny i pirymidyny. Z pirymidyny wywodzi się heksetydyna jako konserwant o dobrych właściwościach przeciwgrzybiczych, jest niestety mało stabilna chemicznie i może łatwo ulegać degradacji termicznej lub hydrolitycznej.

Sole amoniowe

Związki z tej grupy wywodzą się z pochodnych IV rzędowych N,N-dimetyloamin połączonych z dłuższym łańcuchem alkilowym lub alkiloarylowym. Mechanizm działania przecidrobnoustrojowego uwarunkowany jest obecnością IV atomu azotu oraz rodnika alkilowego o większej ilości węgla. Kationy amoniowe łączą się łatwo z ujemnymi grupami fosfolipidów błony komórkowej co z kolei umożliwia wnikanie do błony komórkowej fragmentów soli zawierających dłuższy łańcuch węglowy z racji ich własności lipofilowych. Doprowadza to zaburzeń w funkcjonowaniu błony komórkowej mikroorganizmu. Kationy amoniowe mogą też hamować procesy enzymatyczne mikroorganizmów oraz tworzyć trudno rozpuszczalne połączenia z ich białkami co prowadzi do wytrącania się białek komórkowych. Takim związkiem jest Cetrimid (bromek N,N,N-trimetylo-N-tetradecyloamoniowy) skuteczny przeciwko bakteriom Gram-dodatnim oraz pleśniom i formom przetrwalnikującym. Również często stosowany jest sacharynian benzalkoniowy zawierający wspólny dla konserwantów i dezynfekantów, kation benzalkoniowy (sól amoniowa o kationie N-benzylu-N,N-dimetylo-N-alkiloamoniowym, przeciwjonem może być atom halogenu Cl lub Br lub anion sacharyny). Łączy on w sobie działanie przeciwbakteryjne wraz ze słodkim smakiem stąd jego częste wykorzystanie do preparatów służących pielęgnacji jamy ustnej oraz szamponów. Należy pamiętać, że sole amoniowe dają niezgodności z mydłami i innymi detergentami anionowymi.

Pochodne guanidyny

Skuteczne ich działanie związane jest z uszkodzeniem błon cytoplazmatycznych mikroorganizmów prowadzące do zwiększenia jej przepuszczalności. Najpopularniejszym związkiem w tej grupie jest chloroheksydyna oraz poli(heksametylenobiguanid), oba stosowane są w formie soli jako chlorowodorki, glukoniany czy octany. Zakres zastosowania chloroheksydyny⁹ to nie tylko działanie konserwujące (stężenie do 0,3%) ale także wykorzystanie jej jako związku dezynfekującego czy wręcz w czystej postaci jako antyseptyku w odkażaniu błon śluzowych gardła a także do przepłukiwania pęcherza moczowego (w cytoskopii), w leczeniu trądziku i gronkowcowym zakażeniu skóry. Silnie działa na bakterie Gram-dodatnie słabiej na Gram-ujemne oraz na nie które wirusy i formy przetrwalnikujące. Roztwory mydła, detergenty anionowe, jony chlorkowe i środowisko zasadowe zmniejszają aktywność chloroheksydyny.

Związki nieorganiczne

Do konserwantów kosmetycznych nieorganicznych należą kwas borowy, siarczyn sodu oraz jodan sodu (NaJO₃).

Kwas borowy (kwas ortoborowy, nazywany błędnie kwasem bornym) tak jak inne związki boru jest silny toksycznie. Sam kwas jak i jego sole działają na protoplazmę komórki zaburzając przeminę materii, stężenie elektrolitów oraz równowagę kwasowo-zasadową. U zwierząt stwierdzono teratogenne działanie kwasu borowego, związki boru ponad to wykazują tendencje do kumulowania się w organizmie w mózgu, wątrobie i tkance tłuszczowej. Z tych powodów zaleca się ich wycofywanie.

Siarczyn sodu służy do konserwacji kosmetyków w środowisku alkalicznym, po obniżeniu pH na skutek procesów fermentacyjnych zachodzących w konserwowanym preparacie związek ten odszczepia cząsteczkę dwutlenku siarki, która ma silne właściwości dezynfekujące związane z denaturacją białek komórkowych.

Konserwujące działanie jodanu sodu związane jest z jego działaniem utleniającym jako silnego utleniacza, pH jego roztworów wynosi około 5,8.

Tendencje rozwojowe^{10,11}

Jak wspomniano wcześniej w celu uzyskania szerokiego spektrum działania przeciw drobnoustrojowego czynniki konserwujące stosuje się w formie mieszaniny związków różniących się swoim profilem aktywności przeciw mikroorganizmom.

W obliczu globalnie toczącej się dyskusji o ubocznym działaniu środków konserwujących oraz wobec lokalnych ograniczeń i upodobań wykluczających użycie wielu substancji konserwujących zamieszczonych w Aneksie VI (Aneks VI Cosmetic Product Directive), większość firm rozpoczęła prace nad konserwantami nowej generacji. Związków o wiele lepszym działaniu konserwującym, szerokim zakresie aktywności, jednocześnie o mniej drażniących, nie uczulających, bez ubocznych działań rakotwórczych, tworzenia nitrozoamin czy wywoływania efektu estrogenicznego lub androgenicznego.

DUB Mug i DUB Diol⁹

Takim związkiem jest produkt firmy Stearinerie Dubois bazujący na pochodzącym z roślin oleju rycynowym i otrzymany z niego kwasie undecylenowym (C₁₁:1). Kwas przejawia naturalne działanie przeciwrzybicze połączone z właściwością absorpcji zapachów. Preparat o nazwie DUB Mug (mieszanina mono i diestru kwasu undecylenowego i gliceryny) skutecznie działa jako konserwant przy stężeniach >0,1% przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym. Szersze badania wykazały, że dla stosunku MIC/MBC <0,5% wykazuje efektywne i skuteczne działanie przeciw mikroorganizmom takim jak Gram-dodatnie bakterie oraz pleśnie i grzyby dla MIC/MBC około 3-5% jest skuteczny przeciwko Gram-ujemnym bakteriom (MIC = minimum inhibitory concentration, minimalne stężenie hamujące rozwój mikroorganizmu >99%, MBC = minimum

	≤ 0,05	0,10	≥ 3,0	>5
<i>Styphilococcus aureus</i>	MIC/MBC			
<i>Styphilococcus epidermis</i>	MIC/MBC			
<i>Streptococcus faecalis</i>	MIC	MBC		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				MIC/MBC
<i>Pseudomonas cepacia</i>			MIC	MBC
<i>Pseudomonas fluorescens</i>				MIC/MBC
<i>Escherichia coli</i>				MIC/MBC
<i>Enterobacter aerogenes</i>				MIC/MBC
<i>Candida albicans</i>	MIC/MBC			
<i>Candida parapsilosis</i>	MIC/MBC			
<i>Aspergillus niger</i>	MIC/MBC			
<i>Penicillium funiculosum</i>	MIC/MBC			

bacteriocidal concentration, minimalne stężenie bakteriobójcze pozwalające zniszczyć >99% istniejących organizmów).

Jest klasyfikowany jako emolient o budowie estrowej, nie wymieniany jako konserwant na żadnej z oficjalnych list, bez oznaczonego dozwolonego stężenia poziomu zastosowania.

W połączeniu z jeszcze jedną cząsteczką zaprojektowaną przez Stearinerie Dubois DUB Diol (2-metylo-1,3-propanodiol) zakres jego aktywności ulega znacznemu powiększeniu i dzięki temu może być stosowany do ochrony każdego układu kosmetycznego.

Sam DUB Diol może służyć jako rozpuszczalnik dla składników aktywnych i zapachów, środek nawilżający dla skóry oraz lubrykant wpływający na doznania skóry. Charakteryzują go własności:

staby zapachwymienite doznania skórydobre własności przeciwbakteryjnedobre właściwościna wilżajacedobry rozpuszczalnikprosta formułaawydalenie zapachudobry profil toksykologicznyStosowany w wielu produktach kosmetycznych takich jak: dezodoranty, środki pielęgnujące skórę, chroniące przed słońcem, żele do kąpieli, szminki.W tabeli poniżej przedstawiono jego aktywność przeciw mikroorganizmom

	MIC bakterie [%]	MLC bakterie [%]	MIC grzyby [%]	MLC grzyby [%]
DUB Diol	0,5- 20	0,5-40	10-20	10-50
glikol 1,3-butylenowy	0,5-20	0,5-50	5-20	5-50
glikol propylenowy	10-20	20-50	20-30	10-50
glikol dipropylenowy	5-30	5-50	0,5-20	0,5-50
glikoltripropylenowy	1-20	1-50	20-30	20-50

*MIC - Minimum Inhibitory Concentration

**MLC – Minimum Lethal Concentration

Połączenie w postaci gotowego preparatu o zawartości 0,5% DUB Mug oraz 5% DUB Diol daje bardzo szeroką aktywność biobójczą przeciwko bakteriom Gram-ujemnym i Gram – dodatnim oraz przeciwko pleśniom i drożdżom. Taki konserwant może być stosowany do wszystkich produktów kosmetycznych, układów wodnych, emulsji (z dodatkiem 0,1% metyloizotiazolinonu), dezodorantów, kremów, kremów do stóp, w piankach do golenia, produktom do pielęgnacji włosów.

Sensiva i Euxyl¹⁰

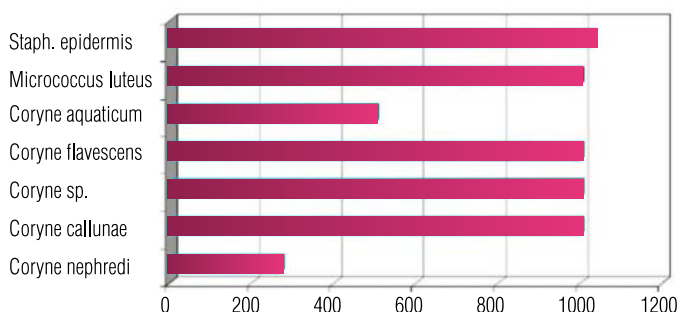
Firma Shülke&Mayr rozpoczęła wprowadzanie na rynek konserwantów nowej generacji opierając się na zaprojektowanym i opatentowanym związku

do wielofunkcyjnego zastosowania Sensiva SC50, czyli etyloheksylogliceryny, (3-[(2-etyloheksyl)oksy]-1,2-propanodiolu). Jakkolwiek substancja tworząca Sensivę SC50 jest otrzymywana na drodze syntetycznej, struktura eterów gliceryny występuje szeroko w formie alkoksylipidów w tkankach ludzkich i zwierzęcych. Alkoksylipidy dzielą się na obojętne i jonowe. Na przykład alkohol batylowy i selachylowy został wyizolowany z tranu pochodzącego z wątroby rekina i płaszczki, alkohol chimyrowy z wątroby Chimery Chimera monostrosa. Są to 1-alkilo eter gliceryny, pochodne oktadecylu, heksadecylu i 9-oktadecenyłu. Sensiva SC 50 należy do tej samej grupy związków. Ma lekki charakter kationowy stąd jej zastosowanie w układach wyłącznie anionowych nie jest zalecane.

W przeciwieństwie do innych środków oferowanych przez firmę Schülke&Mayr nie jest klasyfikowana jako środek konserwujący i jest zalecana jako „preservatives booster”. Jej podstawowe zastosowanie można podzielić na następujące grupy produktów:

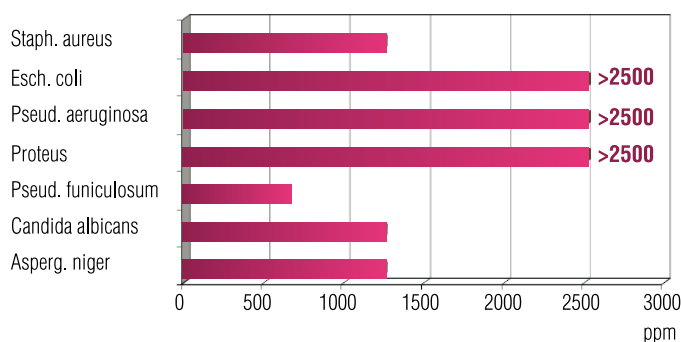
- wyroby deodoryzujące, szczególnie alkoholowe o przedłużonym działaniu, stężenie Sensivy SC 50 od 0,3 do 0,6%
- produkty kosmetyczne pielęgnacyjne tam gdzie wykorzystuje się synergizm jej działania z wyższymi alkoholami, glikolami i eterami alkoholi w celu uzyskania biostabilnego układu, bez konserwantów. Stężenie od 0,3 do 0,5%.

Sama Sensiva SC 50 wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe w stosunku do bakterii Gram-dodatnich. Bakterie Gram-dodatnie są odpowiedzialne za wytwarzanie na drodze metabolizmu z potu, z wydzielin gruczołów łojowych i z komórek naskórka, wonnych substancji powodujących przykry zapach. Jej skuteczność na bakterie występujące w pocie została określona poprzez wartość MIC dla stężeń [ppm] w poniższym zestawieniu. (Rys. 1.)



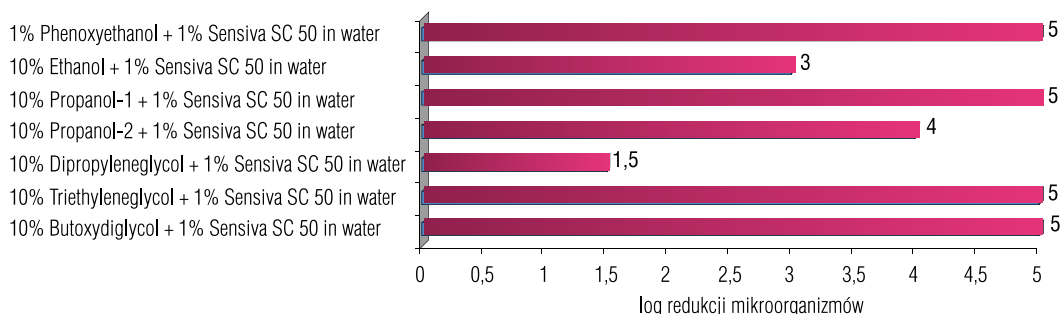
Rys. 1.

Skuteczność w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, szczególnie Pseudomonas jest gorsza. Działanie biostatyczne produktu zostało określone dla wybranych mikroorganizmów w teście rozcieńczeń. Poniżej podano stężenia [ppm] odpowiadające zahamowaniu wzrostu (MIC - minimalne stężenie hamujące rozwój). (Rys. 2.)



Rys. 2.





Rys. 3.

Jak widać z powyższych danych skuteczność w stosunku do *Pseudomonas* jest bardzo słaba.

Równocześnie jednak obserwowany jest wzrost skuteczności w kombinacji z alkoholami (układ Sensiva SC 50 + alkohol). Poniżej przedstawiono wyniki testu redukcji wykonanego dla *Pseudomonas aeruginosa* przy czasie kontaktu 1 min. (Rys. 3.)

Same 10% alkohole są w warunkach testu nieskuteczne. Ten synergizm Sensiv'y SC50 i alkoholi został wykorzystany przy opracowywaniu biostabilnych receptur wyrobów kosmetycznych

Nowym produktem jest złożony konserwant Euxyl PE9010 w którego skład wchodzi 2-fenoksyetanol oraz etyloheksylogliceryna (Sensiva SC50). W tym układzie Sensiva SC50 pełni rolę „preservative booster” i dlatego działanie Euxylu PE9010 jesto wiele lepsze niż samego 2-fenoksyetanolu. Jest to wynikiem obniżania napięcia powierzchniowego przez Sensivę SC50, co działa destrukcyjnie na ściany komórkowe mikroorganizmów i ułatwia wnikanie 2-fenoksyetanolu do wnętrza komórki.

Wynika to z budowy cząsteczki Sensivy SC50, w której można wyróżnić część hydrofobową (lipofilową) i hydrofilową.

Dlatego też działa ona w niższych stężeniach jako środek powierzchniowo czynny, w wyższych może oddziaływać na stabilność emulsji.

Euxyl PE9010 z uwagi na dostateczną rozpuszczalność w fazie wodnej (1%) jak i odporność na podwyższone pH i temperaturę może być dodawany zarówno do fazy wodnej jak i do gotowego wyrobu, np. z kompozycją zapachową. Do wyrobów w/o zaleca się dodawanie środka do fazy wodnej. Euxyl PE9010 może też być stosowany w układach o wysokiej zawartości soli. Z uwagi na bardzo

dobry profil toksykologiczny może on być stosowany w produktach dla dzieci i niemowląt, w wyrobach dla alergików, w wyrobach stosowanych w okolicach ust i oczu, w żelach przezroczystych (nie powoduje ich zmetnień w przeciwieństwie do parabenów), w żelach do depilacji i produktach łagodzących skutki poparzeń słonecznych.

Proces konserwacji produktów kosmetycznych będzie się dalej intensywnie rozwijał ze względu na ograniczenia wywołane ubocznym działaniem istniejących konserwantów, ograniczeniami prawnymi z tym związanymi jak i odkrywaniem nowych związków o własnościach konserwujących. Rozwój metod analitycznych pociągnie za sobą większe możliwości w zakresie badań nad działaniami ubocznymi tak by uniknąć stosowania substancji mogących być zagrożeniem zdrowia z jednej strony, zaś z drugiej umożliwi coraz szersze badania nowych związków pod kątem zastosowań w procesie konserwacji. Proces konserwacji pozostaje integralną częścią całego procesu produkcyjnego w przemyśle kosmetycznym, farmaceutycznym, czy spożywcym. Podstawowe cele w procesie konserwacji produktów nie uległy zasadniczym zmianom przez ostatnie lata, dotyczy to utrzymania wysokiej jakości produktu, zachowania jego właściwości w czasie, w trakcie transportu i przechowywania. Dużej zmianie ulega koncepcja samego procesu konserwacji jak i materiały stosowane w tym procesie. Możemy oczekiwać, że w bliskiej przyszłości preparaty konserwujące pozwolą na znaczącą poprawę trwałości produktów i w większym stopniu będą przyjazne dla naszych organizmów. Zapotrzebowanie na produkty kosmetyki pielęgnacyjnej czy środki kosmetyczne o działaniu leczniczym będzie co raz większe gdyż niezależnie od wieku zdrowa skóra oraz estetyczny, zadbane wygląd, ułatwiają kontakty międzyludzkie, podkreślają osobowość czy wpływają na sympatię. □

- 1 A.K. Kligman, *Cosmeceuticals, Drugs vs. Cosmetics*, p. 1, Marcel Dekker Inc., 2000.
- 2 B.J Vermeer, *Cosmeceuticals, Drugs vs. Cosmetics*, p. 9, Marcel Dekker Inc., 2000
- 3 Dziennik Ustaw nr 85, poz. 520 Załącznik nr 2
- 4 M. Mołski, *Chemia piękna*, PWN 2009
- 5 M-C Martini, *Kosmetologia i farmakologia skóry*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2007
- 6 E. Pawełczyk, *Chemia leków*, PZWL 1986
- 7 W. Malinka, *Zarys chemii kosmetycznej*. Volumed 1999
- 8 E. Fink, *Kosmetyka. Przewodnik po substancjach czynnych i pomocniczych*, MedPharm Polska 2007
- 9 W. Kostkowski, *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998.
- 10 Materiały własne firmy Stearinerie Dubois
- 11 Materiały własne firmy Shülke&Mayr, dzięki uprzejmości Forchem Sp. z o.o.