

Research Development and Trends of Preservative Chlorphenesin in Cosmetics

Juan Xi, Hanxi Shen, Lei Hang, Along Zheng, Lu Meng, Fangfang Huang

Shaanxi Provincial Key Laboratory of Fine Petroleum Chemicals, Shaanxi Provincial Research and Design Institute of Petroleum and Chemical Industry, Xi'an Shaanxi
Email: xijuan138@163.com

Received: Nov. 23rd, 2018; accepted: Dec. 10th, 2018; published: Dec. 17th, 2018

Abstract

The synthetic method, mechanism and chromatographic analysis of preservative chlorphenesin in cosmetics were described, and the development trend and problems of preservative chlorphenesin were prospected.

Keywords

Preservative, Chlorphenesin, Additive of Cosmetics

化妆品用防腐剂氯苯甘醚研究进展及其发展趋势

习娟, 沈寒晰, 杭磊, 郑阿龙, 孟璐, 黄方方

陕西省石油化工研究设计院, 陕西省石油精细化学品重点实验室, 陕西 西安
Email: xijuan138@163.com

收稿日期: 2018年11月23日; 录用日期: 2018年12月10日; 发布日期: 2018年12月17日

摘要

对化妆品用防腐剂氯苯甘醚的合成方法、作用机理及色谱分析进行了详述, 并对防腐剂氯苯甘醚的发展趋势及存在问题进行了展望。

关键词

防腐剂, 氯苯甘醚, 化妆品添加剂

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着国民消费水平的升级, 化妆品行业发展已进入新的里程。化妆品是一类与人体直接接触的特殊产品, 目前化妆品越来越趋向于天然化, 这使得化妆品的防腐抗菌问题愈加严峻, 防腐剂可有效地杀灭或抑制化妆品微生物污染, 保持产品的安全稳定[1]。随着全球化妆品市场每年 15% 的增速发展, 化妆品防腐剂的种类和需求量也在不断增长, 因此其安全性问题越来越受到重视。

目前市场上最常用的化妆品防腐剂有尼泊金酯(甲酯、丙酯、丁酯)类和 IPBC(3-碘-2-丙炔基-丁基氨基甲酸酯)等, 欧盟研究报道传统尼泊金酯会使内分泌紊乱, 对女性乳腺有很大的危害[2]。近年来, 安全性高且防霉菌效果特别显著的氯苯甘醚引起广泛关注。

氯苯甘醚(CAS:104-29-0), 化学名称 3-(4-氯苯氧基)-1, 2-丙二醇, 白色结晶或无定型粉末, 对真菌和细菌具有广谱的抗菌作用, 可以有效地抵御革兰氏阳性及阴性菌, 尤其对黑曲霉 IMI149007 及嗜松青霉 IMI87160(真菌)有较强的杀菌活性, 而且对白色念珠菌 NCPE3179 和酿酒酵母 NCPF3275(酵母菌)有很好的抑制作用[3] [4]。作为化妆品防腐剂, 氯苯甘醚具有以下优点: 1) 化妆品中使用浓度较低, 《化妆品规程》中氯苯甘醚的最大使用量为 0.3%; 2) 不含有任何的有机或结合型甲醛, 局部的皮肤或粘膜耐受性良好; 3) 不会增加脂肪的养护, 而酚类防腐剂则时常会造成这种效应, 同时也不会使蛋白质变性; 4) 属于有效低毒性的抗菌、抗真菌剂, 同时也是有效的抗皮癣成分。

2. 氯苯甘醚的合成

目前, 化妆品用防腐剂氯苯甘醚的制备方法在国内报道甚少。

2.1. 一步法

英国专利 GB628497 报道: 对氯苯酚与缩水甘油醚, 加热回流到清澈液体, 并滴加少量吡啶液, 加热升温到 85°C~90°C, 此时出现放热反应, 使反应物稍冷却, 在 80°C~85°C 反应 35 min~40 min, 见图 1。所得产物用乙醚-石油醚混合溶剂静置, 即得到氯苯甘醚产品; 此方法缺点是后处理用乙醚-石油醚混合物, 其乙醚沸点很低, 易燃易爆挥发, 麻醉性强, 对生产设备及环境要求极高, 不适合放大生产。

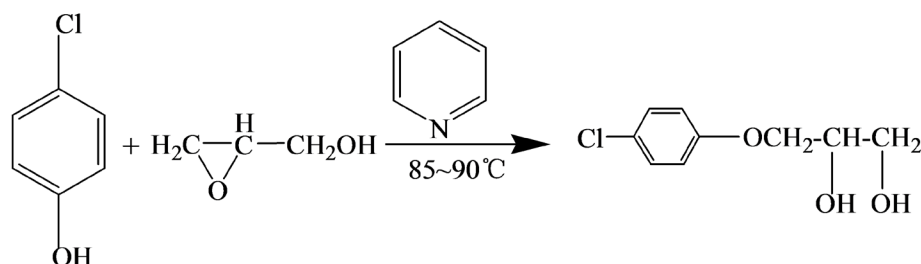


Figure 1. Synthetic route of chlorophenesin

图 1. 氯苯甘醚的合成路线

2.2. 两步法

天津市若围药物研究所专利 CN101445436B 报道[5]: 环氧氯丙烷, 搅拌, 加入稀硫酸, 回流反应 1 h~2

h, 降温至 75℃~85℃, 加入对氯苯酚及氢氧化钠水溶液, 制取对氯苯酚钠所需的氢氧化钠水溶液浓度为 30%~45%, 且使反应液保持碱性 pH = 8~12; 加热, 碱性回流反应 1 h~2 h, 降温至 75℃以下, 加入稀盐酸中和, 反应液倒入分液漏斗中, 静置, 分层, 下层油放入搅拌的氯仿、四氯化碳、乙醇-水中析晶, 乙醇:水的配比 2:8、3:7、4:6、5:5 皆可; 按对氯苯酚投料重量的体积比为 2~15 倍; 氯仿析晶及精制回收, 见图 2。

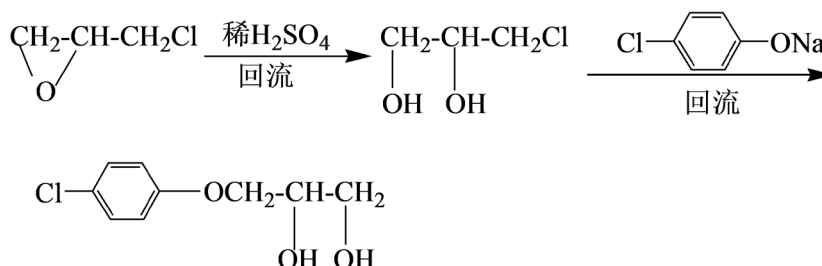


Figure 2. Synthetic route of chlorphenesin
图 2. 氯苯甘醚的合成路线

3. 化妆品中氯苯甘醚防腐剂的作用机理

防腐剂抑制与杀死微生物的机理十分复杂, 目前使用的防腐剂对微生物主要有以下几方面的作用:

1) 影响细胞膜的性能

防腐剂破坏微生物细胞膜的结构, 或干扰细胞壁的合成, 或改变细胞膜的渗透性, 使得微生物体内的物质逸出细胞外, 或影响与膜有关的呼吸链电子传递系统, 导致微生物正常的生理平衡被破坏而失活;

2) 干扰微生物体内酶系统

防腐剂作用于微生物体内的酶系, 抑制酶的活性, 干扰其正常代谢。如防腐剂与酶的巯基作用, 破坏多种含硫蛋白酶的活性, 干扰微生物体的正常代谢, 从而影响其生存和繁殖。

3) 影响遗传物质

防腐剂作用于遗传物质或遗传微粒结构, 进而影响到遗传物质的复制、转录、蛋白质的翻译等;

4) 其他作用; 包括防腐剂作用于蛋白质, 导致蛋白质部分变性、蛋白质交联而导致其他的生理作用不能进行等。

4. 化妆品中氯苯甘醚的检测方法

《欧盟化妆品规程》、日本《化妆品标准》中, 氯苯甘醚明确规定不可用于粘膜接触类产品, 最大允许使用量为 0.3%。在我国, 最新颁布的《化妆品安全技术规范》(2015 版)中, 氯苯甘醚作为 51 种准用防腐剂之一, 其最大允许使用量亦为 0.3%。早期国外文献中报道有高效液相色谱法、气相色谱法、气-质谱法和薄层色谱法、毛细管电泳法等多种检测方法[6] [7]。目前国内外文献报道的化妆品中氯苯甘醚含量的检测方法较少, 以高效液相色谱法为主。

朱会卷, 张卫强[8]等建立了化妆品中防腐剂氯苯甘醚的高效液相色谱检测方法。采用 C18 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)和二极管阵列检测器, 以 1.0 mL/min 甲醇-水(55:45, v/v)为流动相, 检测波长为 280 nm, 注温为 25℃。方法的检出限(以 3 倍信噪比计)可达到 3 ng; 在 1 mg/L ~500 mg/L 范围内, 峰面积与质量浓度呈良好的线性关系, 相关系数为 1.0000。该方法操作简便, 准确度、灵敏度、重复性好, 不受其他常用防腐剂的干扰, 可用于化妆品中防腐剂氯苯甘醚的检测。

苏立强、张磊[9]等建立了高效液相色谱流动相手性添加剂法拆分氯苯甘醚对映体。以羟丙基-β-环糊

精作为流动相手性添加剂,建立了拆分氯苯甘醚对映体的高效液相色谱方法。测定用 ODS 柱(4.6 mm × 200 mm, 5 μm)作为分离柱,用 v(甲醇:乙腈:水体积) = v(25:25:50)的混合液作为流动相,流量为 0.5 mL/min,紫外检测波长为 228 nm。此方法氯苯甘醚对映体分离度可达 1.54。5 次连续测定所得结果显示对映体的保留时间值的相对标准偏差分别为 0.36%和 0.11%;其峰面积值的相对标准偏差分别为 0.83%和 0.84%。

胡佳,赖源发[10]等建立了同时测定单片式面膜中 6 种防腐剂的高效液相色谱法。面膜经甲醇提取,采用 C18 色谱柱,以甲醇和乙醇胺溶液(0.02 mol/L)为流动相进行梯度洗脱,流速为 1.0 mL/min,注温 30℃,苯甲酸、山梨酸、氯苯甘醚、苯氧乙醇等检测波长为 235 nm,6 种防腐剂浓度在 0.5 μg/mL ~20 μg/mL 范围内与峰面积均呈现良好的线性关系,此方法操作简便、快速、重复性好、灵敏度高,可用于面膜中 6 种防腐剂的测定。

刘云凤,赵井林等[11]建立了测定化妆品 4 种防腐剂的高效液相色谱分析法。采用 Diamonsil C18 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),以甲醇-0.1%甲酸水溶液作为流动相进行梯度洗脱,样品经甲醇-水超声提取 30min 后用紫外可见可变波长检测器检测。本方法在 12.5 min 内便可检测目标组分,且各组分线性范围良好,检出限较低,准确度、精密度均较高,适合用于脱氢乙酸、氯苯甘密、4-羟基苯甲酸苯酯和 4-羟基苯甲酸苄酯 4 种防腐剂的检测。

5. 发展趋势及存在问题

随着化妆品行业的迅猛发展和科学认识的提高,人们对化妆品中添加剂的安全性更加重视。我国化妆品安全规范(2015 版)中[12],对化妆品中各种添加剂的用量也提出更高的要求,其中化妆品中防腐剂氯苯甘醚的最大使用量为 0.3%,并提出高效液相色谱法检测其含量。此次《化妆品安全技术规范》修订的最大亮点是“对有害物质的限量要求的修订”,即对产品中铅、砷的残留限量分别从现行的 40 mg/kg、10 mg/kg,调整为 10 mg/kg、2 mg/kg,与欧盟相关规定保持一致(汞 ≤ 1mg/kg,铅 ≤ 10mg/kg,砷 ≤ 2mg/kg),且严于美国相关规定(汞 ≤ 1mg/kg,铅 ≤ 20mg/kg,砷 ≤ 3mg/kg);增加镉指标,要求其含量不得大于 5 mg/kg。该规定不仅提高了化妆品的质量标准,而且对化妆品防腐剂的品质提出了更高的要求。因此,我国应继续加强并提高化妆品中添加剂的检测技术,建立灵敏、准确、快速的分析方法,尤其对于化妆品中禁限物质更应该建立全新的、成套的分析标准,提高其分析的准确性和灵敏度,并不断地深入研究完善检测标准,促进我国化妆品行业的良性发展,提升我国化妆品技术法规的权威性。

基金项目

陕西延长石油(集团)有限责任公司项目(YCSY2018SFZS-A-07)。

参考文献

- [1] 王友升,朱昱燕,董银卯,等. 化妆品用防腐剂的研究现状及发展趋势[J]. 日用化学品科学, 2007, 30(12): 15-18.
- [2] Darbre, P.D., Aljarrah, A., Miller, W.R., Coldham, N.G., et al. (2004) Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours. *Journal of Applied Toxicology*, **24**, 5-13. <https://doi.org/10.1002/jat.958>
- [3] 王军锋,李子荣. 尼泊金甲酯化妆品防腐剂抑菌效果的研究[J]. 安徽科技学院学报, 2008, 22(4): 21-24.
- [4] 符晓梅,封幼玲. 两种方法测定化妆品防腐剂抑菌效果及评价[J]. 环境与健康杂志, 2000, 17(3): 167-170.
- [5] 张志毅,王若,王围. 医药化合物氯苯甘油醚的制备方法: 中国, CN101445436 B [P]. 2012-05-02.
- [6] Oztekin, N. and Erim, F.B. (2005) Determination of Cationic Surfactants as the Preservatives in an Oral Solution and a Cosmetic Product by Capillary Electrophoresis. *Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **37**, 1121-1124.
- [7] Wang, L.H. and Tsai, S.J. (2001) Voltammetric Behavior of Chlorhexidine at a Film Mercury Electrodes and Its Determination in Cosmetics and Oral Hygiene Products. *Analytica Chimica Acta*, **441**, 107-116.
- [8] 朱会卷,张卫强,杨艳伟,朱英,等. 高效液相色谱分析化妆品中的防腐剂氯苯甘醚[J]. 色谱, 2014, 32(1): 95-99.

-
- [9] 苏立强, 张磊, 高玉玲. 高效液相色谱流动相手性添加剂法拆分氯苯甘醚对映体[J]. 理化检验(化学分册), 2010, 46(10): 1163-1164.
- [10] 胡佳, 赖源发, 陈君怀, 等. 单片式面膜中 6 种防腐剂的高效液相色谱法测定[J]. 福州大学学报(自然科学版), 2016, 44(2): 273-276.
- [11] 刘云凤, 赵井林, 张加玲, 等. 高效液相色谱法检测化妆品中 4 种防腐剂[J]. 日用化学工业, 2007, 47(9): 532-535.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 化妆品安全技术规范[S]. 中华人民共和国卫生部, 2015.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2332-7944, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ssc@hanspub.org