

化妆品中防腐剂的特性与法规沿革

孙晓青, 王 彤, 王粟明

(亚什兰(中国)投资有限公司 上海技术中心, 上海 200233)

摘要: 介绍了咪唑烷基脲类、碘丙炔醇丁基氨甲酸酯、对羟基苯甲酸酯类、异噻唑啉酮类以及苯氧乙醇等化妆品常用防腐剂的特性, 并结合消费者关注的防腐剂安全性问题, 依据上述防腐剂在欧盟化妆品法规中的演变及我国《化妆品安全技术规范》(2015年版)中的使用指导, 给出了其法规限量下使用的安全性。

关键词: 化妆品; 防腐剂; 法规; 安全性

中图分类号: TQ658 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7264(2017)02-0026-06

DOI: 10.13222/j.cnki.dc.2017.02.006

化妆品配方中的原料种类繁多, 尤其是近年来天然原料以及各种功能性添加剂在化妆品中的应用日趋增多, 产品更易受微生物侵扰。在化妆品中, 防腐剂的作用是保护产品, 使之免受微生物污染, 延长产品货架期, 与此同时也确保了产品的安全性, 防止消费者因使用受微生物污染的产品而引发感染^[1]。

Davidson和Branen^[2]创立的3种主要作用模式揭示了化妆品防腐剂的作用机理。第一类是引起膜的通透性丧失, 导致细胞内容物渗出, 丧失电子动力产生的能量; 第二类是抑制或使必须的细胞酶失活, 通常在酶的活性部位与巯基或羟基反应, 直接攻击酶的活性物; 第三类是对基因物质的破坏, 阻止细胞复制, 影响细胞的合成与呼吸活动。常用的化妆品防腐剂苯氧乙醇、对羟基苯甲酸酯类等以第一类作用模式为主, 而咪唑烷基脲类、异噻唑啉酮类、碘丙炔醇丁基氨甲酸酯等防腐剂的作用模式主要为第二类。不同的防腐成分, 其适用范围及对微生物的抑制能力各有不同。

笔者介绍了几种化妆品常用防腐剂的技术应用及其法规演变, 向消费者宣传如何正确看待防腐剂, 也为从业者提供参考。

1 咪唑烷基脲类

20世纪60年代, 人们发现使用未添加防腐剂的护肤品后, 皮肤会出现细菌感染症状。出于对健康护肤的追求, 第一支咪唑烷基脲防腐剂——Germall 115在Sutton实验室应运而生。1973年被化妆品盥洗用品香精香料协会(Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, CTFA)以咪唑烷基脲的命名收入化妆品原料词典, 从此作为化妆品防腐剂被广泛应用于各种化妆品配方。

咪唑烷基脲(INCI: Imidazolidinyl urea)为白色、流动性的吸湿粉末, 无味, 极易溶于水。pH在3.0~10.0可有效抑制革兰氏阴性菌和阳性菌, 60℃以下添加至配方防腐效果最佳。通过复配碘丙炔醇丁基氨甲酸酯(IPBC)或对羟基苯甲酸酯类等, 可达到广谱抑菌效果。

1981年, 双(羟甲基)咪唑烷基脲(INCI: Diazolidinyl urea (Germall II))作为咪唑烷基脲家族新成员问世。同样是白色、自由流动的吸湿性粉末, 极易溶于水。60℃以下加入配方, pH在3.0~10.0有效抑制革兰氏阴性菌和阳性菌。常用剂量在0.3%以下, 具有优异的防腐效能。在原料

收稿日期: 2016-10-17

作者简介: 孙晓青(1981-), 女, 上海人, 微生物研究员。

配伍方面, 建议避免与二苯酮类防晒剂共用。美国化妆品成分审核 (Cosmetic Ingredient Review) 和欧洲化妆品和非食品消费者科学委员会 (THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS INTENDED FOR CONSUMERS) 对甲醛释放体的安全评估报告均明确表示在目前的研究数据支持下, 甲醛释放体在法规允许使用限量下安全无毒、不致癌、不致畸。

咪唑烷基脲类防腐剂在欧盟化妆品法规中的要求^[3-5]见表1。

表1 咪唑烷基脲类在欧盟化妆品法规中的要求

Tab.1 Requirements of imidazolidinyl urea in EU commission cosmetics regulation

时间	咪唑烷基脲	双(羟甲基)咪唑烷基脲
1982年至今	最大允许用量0.6%, 如果成品中甲醛含量大于0.05%时需要标注“含甲醛”。	最大允许用量0.5%, 如果成品中甲醛含量大于0.05%时需要标注“含甲醛”。

表2 碘丙炔醇丁基氨甲酸酯在欧盟化妆品法规中的要求

Tab.2 Requirements of iodopropynyl butylcarbamate in EU commission cosmetics regulation

时间	碘丙炔醇丁基氨甲酸酯
1992年—1998年	最大允许用量0.1%。
1998年—2000年	最大允许用量0.05%, 不可用于口腔卫生与唇部护理产品。
2000年—2007年	最大允许用量0.05%, 驻留类产品中大于0.02%时需标注“含碘”, 不可用于口腔卫生与唇部护理产品。
2007年至今	淋洗类产品中最大用量0.02%, 不得用于三岁以下儿童产品, 沐浴产品和香波除外; 驻留类产品中最大用量0.01%, 除臭产品和抑汗产品中最大用量0.007 5%, 不得用于三岁以下儿童使用的产品中, 不可用于大面积体霜和体乳; 不可用于口腔卫生与唇部护理产品, 仅当产品有可能为三岁以下儿童使用时, 需标注“三岁以下儿童勿用”。

IPBC最近一次的法规变更源于2004年SCCNFP对欧洲沿海地区的国家人均碘摄入量的调查评估^[6], 发现其日常饮食如牛奶等食物中已富含碘。考虑到欧洲不同人群对碘的生理、生物属性的风险不同, 经过5年的体外暴露实验等系列评估后, 在SCCNFP/0826/04中建议欧洲人群碘的日摄入量为不超过150 $\mu\text{g}/\text{d}$, 短期上限为1 000 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。欧盟委员会根据SCCNFP的安全评估建议, 于2007年修改了IPBC在化妆品法规中的准用范围, 沿用至今。1998年5月1日美国CIR公布IPBC安全性的最终评估报告^[6], 结论是IPBC作为化妆品原料使用量低于0.1%是安全的, 不建议用于喷雾剂, 并于2013年作了复评, 维持1998年的评估建议不变。

我国《化妆品安全技术规范》(2015年版)对IPBC的使

显然, 咪唑烷基脲和双(羟甲基)咪唑烷基脲自1982年至今未做变更。在我国, 《化妆品安全技术规范》(2015年版)中给出了相同的使用指导。

2 碘丙炔醇丁基氨甲酸酯

碘丙炔醇丁基氨甲酸酯 (INCI: Iodopropynyl butylcarbamate) 是一种卤化不饱和有机化合物, 简称IPBC。高纯度的IPBC为白色或微黄色结晶粉末, 64~68 $^{\circ}\text{C}$ 溶化, 低于50 $^{\circ}\text{C}$ 时加入配方, 具有良好的稳定性。易溶于表面活性剂、乳化剂、极性溶剂, 常以丙二醇作为助溶剂, 预溶后加入配方, pH适用范围为4~9, 能满足大多数配方设计需求。IPBC是化妆品防腐剂中为数不多的真菌抑制剂, 常与抗菌防腐剂搭配使用, 如咪唑烷基脲、双(羟甲基)咪唑烷基脲等, 可解决诸多复杂配方防腐难题。

碘丙炔醇丁基氨甲酸酯在欧盟化妆品法规中的要求^[7-15]见表2。

用指导同表2。

3 对羟基苯甲酸及其盐类和酯类

对羟基苯甲酸酯及其盐类和酯类 (INCI: 4-Hydroxybenzoic acid and its salts and esters) 俗称尼泊金酯, 在化妆品中使用最广, 早在1924年就被作为防腐剂使用^[3]。可对羟基苯甲酸与适当的醇通过酯化反应制得, 主要包括羟苯甲酯、乙酯、丙酯、丁酯、异丙酯、异丁酯等, 白色结晶粉末, 无味, 在水中的溶解度随着分子量的增加而减少。有效pH为3~8, pH大于8时, 由于分子解离, 防腐能力下降。在配方中主要发挥抑制真菌的功效, 通常与抑制细菌的防腐剂复配使用。在原料配伍方面, 由于其与非离子表面活性剂作用产

生的胶胞对此类防腐剂有加溶作用，使水相中的防腐剂含量下降，可被利用的防腐剂余量很有可能不足以抑制污染源生长，因此建议尽量避免与非离子表面活性剂共用。

从20世纪开始对羟基苯甲酸酯作为防腐剂已被广泛应

用于化妆品、药品及食品。1942年被美国收入国家处方集VII^[18]，1947年羟苯甲酯和羟苯丙酯同时被编入美国药典XIII。

有关对羟基苯甲酸及其盐类和酯类在欧盟化妆品法规中的要求^[3,18]见表3。

表3 对羟基苯甲酸及其盐类和酯类在欧盟化妆品法规中的要求

Tab.3 Requirements of 4-hydroxybenzoic acid and its salts and esters in EU commission cosmetics regulation

时间	对羟基苯甲酸及其盐类和酯类
1982年—2007年	单一酯类最大允许用量为0.4%，混合酯最大允许用量为0.8%。规定对羟基苯甲酸酯类包含对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、苯酯。
2007年—2014年	单一酯类最大允许用量为0.4%，混合酯最大允许用量为0.8%。定义了相应的盐类：对羟基苯甲酸钙、对羟基苯甲酸丁酯钾、对羟基苯甲酸乙酯钾、对羟基苯甲酸甲酯钾、对羟基苯甲酸钾、对羟基苯甲酸丙酯钾、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸异丙酯钠、对羟基苯甲酸异丁酯钠、对羟基苯甲酸钠。
2014年至今	对羟基苯甲酸甲酯、乙酯及其盐类，单一酯类最大允许用量为0.4%（按酸计）；对羟基苯甲酸丙酯、丁酯及其盐类：单一酯类最大允许用量为0.14%（按酸计），不可用于三岁以下儿童尿布区域的留存型产品，三岁以下儿童（非尿布区域）的留存型产品中使用丙酯和丁酯时需作标注；甲酯、乙酯、丙酯、丁酯混合使用时，最大允许用量为0.8%（按酸计），其中丙酯和丁酯及其盐类单独用量不超过0.14%。对羟基苯甲酸异丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸苯酯、对羟基苯甲酸苄酯、对羟基苯甲酸戊酯不允许使用。

从法规变更可以发现，短链酯类如甲酯、乙酯，在化妆品中的应用自1982年以来一直未有变动。长链酯类最近一次的法规变更，源于消费者安全委员会（Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS）在2011年发现对羟基苯甲酸及其盐类和酯类的雌激素属性随链长的增加而增加。欧盟参考了SCCS的评估建议，于2014年修改了长链对羟基苯甲酸及其盐类和酯类的法规指导。

我国《化妆品安全技术规范》（2015年版）有关对羟基苯甲酸及其盐类和酯类的使用指导同表3。

4 异噻唑啉酮类及其衍生物

异噻唑啉酮类主要由甲基氯异噻唑啉酮（INCI: Methylchloroisothiazolinone, 简称MCI）和甲基异噻唑啉酮（INCI: Methylisothiazolinone, 简称MI）组成，二者通常以质

量比3:1 ($m(MCI) : m(MI)$) 混合再与镁的盐溶液混合以水溶液的形式用于化妆品防腐剂。适用pH宽，广谱抑菌，主要用于香波、浴液等洗去型配方。其杀菌机理是与蛋白质的巯基反应，抑制活性物运输和葡萄糖氧化作用，使细菌变性，因此配方中的蛋白质会令其失活。

异噻唑啉酮类在欧盟化妆品法规中的要求^[3,19-22]见表4。

由于SCCNFP频繁接到消费者使用含甲基异噻唑啉酮类的产品导致皮肤致敏性的报告反馈，欧盟在审核了SCCNFP的各项调查评估后，最终将这类物质禁用于留存型产品，并规定了MI最高添加量为0.01%，MCI/MI仅准用于洗去型产品，其最高添加量为0.001 5%，且在同一个产品中两者不可共用。2016年7月22日公布的甲基异噻唑啉酮法规指导预计在2017年2月12日实施。我国《化妆品安全技术规范》（2015年版）对异噻唑啉酮类的法规指导见表5。

表4 异噻唑啉酮类在欧盟化妆品法规中的要求

Tab.4 Requirements of isothiazolinone in EU commission cosmetics regulation

时间	甲基异噻唑啉酮	甲基氯异噻唑啉酮/甲基异噻唑啉酮
1982年—1986年	无	质量比为3:1时最大允许用量为0.005%
1986年—1989年	无	质量比为3:1时最大允许用量为0.003%
1989年—2005年	无	质量比为3:1时最大允许用量为0.001 5%
2005年—2014年	最大允许用量为0.01%	质量比为3:1时最大允许用量为0.001 5%
2014年—2016年	最大允许用量为0.01%	质量比为3:1时仅准用于淋洗类产品，最大允许用量为0.001 5%
2016年至今	只可在冲洗类产品使用，最大允许用量为0.01%，不可与MCI/MI在同一个产品中共用	质量比为3:1时仅准用于淋洗类产品，最大允许用量为0.001 5%

表5 《化妆品安全技术规范》(2015年版)对异噻唑啉酮类的法规指导

Tab.5 Guidance of isothiazolinone in *Safety and Technical Standards for Cosmetics* (2015 edition)

时间	甲基异噻唑啉酮	甲基氯异噻唑啉酮/甲基异噻唑啉酮
2007年—2015年	最大允许用量为0.01%	质量比为3:1时最大允许用量为0.001 5%
2015年至今	最大允许用量为0.01%	质量比为3:1时仅准用于淋洗类产品,最大允许用量为0.001 5%,不能与甲基异噻唑啉酮同时使用

5 苯氧乙醇

苯氧乙醇, INCI名为Phenoxyethanol, 油状液体, 略有芳香气味。80 °C以下稳定, pH在3~10稳定有效, 可与阴、阳离子表面活性剂配伍, 在高乙氧基化合物中会失活。易添加至各类配方, 由于具有一定的乳化作用, 对产品的黏度影响较大。主要对细菌产生抑制, 对真菌的抑制较弱, 通常复配短链的对羟基苯甲酸酯, 如甲酯、丙酯, 或多元醇等, 以达到广谱抑菌的效果。针对富营养的复杂配方, 建议降低苯氧乙醇用量, 多复配短链的对羟基苯甲酸酯, 以减少苯氧乙醇可能带来的皮肤灼热感, 或少量复配双(羟甲基)咪唑烷基脲和IPBC等传统防腐剂, 以增强配方的整体防腐能力。

关于苯氧乙醇在欧盟化妆品法规中的要求^[3,15,19]见表6。

表6 苯氧乙醇在欧盟化妆品法规中的变化

Tab.6 Changes of phenoxyethanol in EU commission cosmetics regulation

时间	苯氧乙醇
1982年至今	最大允许用量为1.0%

苯氧乙醇自1982年使用至今, 只是在2012年SCCSNFP收到来自法国的风险评估申请, 申请建议在三岁以下儿童护理产品中最高剂量不超过0.4%, 且不可用于三岁以下儿童的臀部护理产品^[23]。目前, 欧盟对苯氧乙醇的法规指导维持最大允许用量1.0%不变。

6 讨论

近年来国内化妆品行业掀起一股追求“无防腐”热潮, 未被列入《化妆品安全技术规范》(2015年版)化妆品组分中准用防腐剂目录但又具备防腐功效的“防腐替代”备受追捧。随着化妆品技术规范不断完善, 这些在法规监管以外的防腐替代剂的安全性问题逐渐浮上水面。相较之下, 在化妆品准用防腐剂目录中的防腐剂成分, 由SCCSNFP总结多国的消费者应用反馈以及相关的评估测试后将相关建议提交欧

盟委员会, 经委员会评审后给出最终的使用法规指导, 其安全性可谓有法可循, 有据可依。

结合实际工厂卫生环境和产品配方架构, 在法规指导下适当地正确使用防腐剂, 不失为配方设计的上佳选择。

参考文献:

- [1] 裘炳毅, 高志红. 现代化妆品科学与技术: 上册[M]. 广州: 中国轻工业出版社, 2015: 749.
- [2] DANIEL K. Brannan, Mechanisms of Action of Cosmetics Preservatives, In: *Cosmetic Microbiology – A Practical Handbook*[M]. CRC Press, New York, 1997: 163-175.
- [3] COUNCIL DIRECTIVE of 17 May 1982 amending for the second time Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (82/368 /EEC) [EB/OL]. [1982-05-17]. <http://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/?uri=uriserv%3A121191>.
- [4] COMMISSION EIGHTH COMMISSION DIRECTIVE of 26 March 1986 adapting to technical progress Annexes II, IV and VI to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (86/ 199/EEC) [EB/OL]. [1986-03-26]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:31986L0199&from=en>.
- [5] COMMISSION DIRECTIVE 2007/17/EC of 22 March 2007 amending Council Directive 76/768/EEC, concerning cosmetic products, for the purposes of adapting Annexes III and VI there to technical progress[EB/OL]. [2007-03-22]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32007L0017>.
- [6] LANIGAN RS. Final Report on the Safety Assessment of Iodopropynyl Butylcarbamate (IPBC) [J]. *International Journal of Toxicology*, 1998, 17 (5) :1-37.
- [7] COMMISSION FIFTEENTH COMMISSION DIRECTIVE 92/86/EEC of 21 October 1992 adapting to technical progress Annexes II, III, IV, V, VI and VII of Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products[EB/OL]. [1992-10-21]. <http://eur-lex.europa.eu/>

legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A31992L0086.

[8] SIXTEENTH COMMISSION DIRECTIVE 93/47/EEC of 22 June 1993 adapting to technical progress Annexes II, III, V, VI and VII of Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products[EB/OL]. [1993-06-22]. <http://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a779e998-46df-4360-974b-7b9466eaa439/language-en>.

[9] SEVENTEENTH COMMISSION DIRECTIVE 94/32/EC of 29 June 1994 adapting to technical progress Annexes II, III, V, VI and VII of Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products, Official Journal of the European Communities[EB/OL]. [1994-06-29]. <http://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a8b70c90-09ca-4dcd-a205-7c01d04a635c/language-en/format-PDFA1B/source-20799478>.

[10] 18th COMMISSION DIRECTIVE 95/34/EC of 10 July 1995 adapting to technical progress Annexes II, III, VI and VII to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products[EB/OL]. [1995-07-10]. <http://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/189427fb-3c3e-4e7a-b893-1d336189adc2/language-en/format-PDFA1B/source-20799494>.

[11] NINETEENTH COMMISSION DIRECTIVE 96/41 /EC of 25 June 1996 adapting to technical progress Annexes II, III, VI and VII to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products[EB/OL]. [1996-06-25]. <http://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/32965316-183a-43c7-a8a6-80849642b6af/language-en/format-PDFA1B/source-20799593>.

[12] 21st Commission Directive 97/45/EC of 14 July 1997 adapting to technical progress Annexes II, III, VI and VII to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (Text with EEA relevance) [EB/OL]. [1997-07-14]. <http://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/1db7039c-90aa-404a-8b13-9a2f0f03352c/language-en/format-PDFA1B/source-20799619>.

[13] 23rd Commission Directive 98/62/EC of 3 September 1998 adapting to technical progress Annexes II, III, VI and VII to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (Text with EEA relevance) [EB/OL]. [1998-09-03]. <http://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4957f3d3-3b4b-4f17-bb22-7bdc15dd8639/language-en/format-PDF/source-20799749>.

eu/en/publication-detail/-/publication/4957f3d3-3b4b-4f17-bb22-7bdc15dd8639/language-en/format-PDF/source-20799749.

[14] Twenty-fourth Commission Directive 2000/6/EC of 29 February 2000 adapting to technical progress Annexes II, III, VI and VII to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (Text with EEA relevance) [EB/OL]. [2000-02-29]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32000L0006>.

[15] Commission Directive 2007/22/EC of 17 April 2007 amending Council Directive 76/768/EEC, concerning cosmetic products, for the purposes of adapting Annexes IV and VI thereto to technical progress (Text with EEA relevance) [EB/OL]. [2007-04-17]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1482297143670&uri=CELEX:32007L0022>.

[16] THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS INTENDED FOR CONSUMERS CONCERNING IODOPROPYNYL BUTYLCARBAMATE COLIPA n° P91 [EB/OL]. [2004-07-01]. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/scenfp_opinions_97_04/index_en.htm.

[17] THOMAS E HAAG, DONALD F LONCRINI. Esters of para-hydroxybenzoic acid, 抗菌防霉[M]. 日本防菌防霉学会, 2003, 31 (11): 64.

[18] COMMISSION REGULATION (EU) No 1004/2014 of 18 September 2014 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products[EB/OL]. [2014-09-18]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1482297517579&uri=CELEX:32014R1004>.

[19] COMMISSION EIGHTH COMMISSION DIRECTIVE of 26 March 1986 adapting to technical progress Annexes II, IV and VI to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (86/ 199/EEC) [EB/OL]. [1986-03-26]. <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/6bf664c4-953b-40da-8bd5-3ec57be069d8/language-en>.

[20] COMMISSION ELEVENTH COMMISSION DIRECTIVE of 21 February 1989 adapting to technical progress Annexes II, III, IV, V, VI and VII to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (89/ 174/EEC) [EB/OL]. [1989-02-21]. <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/37e10dbf-cf9e-46fc-b786-1fa3bf92d73b/language-en>.