

Efektywność i bezpieczeństwo stosowania parabenów

Efficacy and safety of paraben use

HALINA BOJAROWICZ^{1/}, MAŁGORZATA WNUK^{2/}, ADAM BUCIŃSKI^{2/}

^{1/} Pracownia Technologii i Formy Kosmetyku, Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

^{2/} Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Parabeny, czyli estry kwasu para-hydroksybenzoesowego, należą do najczęściej stosowanych środków konserwujących z uwagi na skuteczność i bezpieczeństwo; ich działanie drażniące i uczulające jest relatywnie nieznaczne. Są dodawane do kosmetyków, leków oraz produktów spożywczych. Są aktywne przeciwgrzybiczo i przeciwbakteryjnie; większą aktywność wykazują wobec bakterii Gram-dodatnich niż Gram-ujemnych. Szczególnie korzystne jest stosowanie mieszanin estrów ze względu na synergizm ich działania.

Parabeny są nietoksyczne, niekancerogenne, nieteratogenne. Obawy wywołuje ich aktywność estrogenowa. Siła tego działania jest jednak od 10^3 do 10^6 razy mniejsza niż siła działania naturalnego estrogeny, zatem ryzyko zaistnienia negatywnych zmian w funkcjonowaniu organizmu człowieka jest znikome.

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa parabenów rośnie wraz ze zwiększeniem współczynnika podziału oktanol/woda. Skuteczność parabenów jest wypadkową ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej i rozpuszczalności w wodzie. Parabeny nie są aktywne w fazie olejowej, co jest istotne w przypadku produktów emulsyjnych. Badania analityczne parabenów w kosmetykach, produktach farmaceutycznych i spożywczych dotyczą oznaczania całkowitej zawartości substancji, a nie tej ich części, która jest aktywna.

Słowa kluczowe: parabeny, metylparaben, propylparaben, środki konserwujące, kosmetyki, emulsje

Parabens are the esters of para-hydroxybenzoic acid and they are the most common preservatives in use due to their efficacy and safety; their relatively non-irritating, non-sensitizing characteristics. Parabens are added to cosmetics, foods and pharmaceutical products. They are antifungal and antibacterial; more active against Gram-positive than Gram-negative bacteria. The synergy between esters has been reported and it is very profitable to use their combinations.

They are non-toxic, non-carcinogenic, non-teratogenic. There are concerns over the estrogenic activity of parabens. The available scientific data demonstrate that their estrogenic potency is 10^3 to 10^6 time below the potency of the natural estrogen, so their potential risk to human health is very low.

Antimicrobial activity of parabens increases with the increase of octanol/water partition coefficients. Preservative effectiveness is a combination of antimicrobial activity and water solubility. Parabens show no functionality in the oil phase of products, which is essential in the case of emulsions. Analytical investigations of parabens in cosmetics, pharmaceuticals and food products relate to the determination of the total content of the substance, and not the part which is active.

Key words: parabens, methylparaben, propylparaben, preservatives, cosmetics, emulsions

© Probl Hig Epidemiol 2012, 93(4): 647-653

www.phie.pl

Nadesłano: 17.03.2012

Zakwalifikowano do druku: 20.10.2012

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. farm. Halina Bojarowicz

Pracownia Technologii i Formy Kosmetyku, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu ul. Jagiellońska 15, 85-067 Bydgoszcz

tel. 52 585 34 38, e-mail: hbojarowicz@cm.umk.pl

Parabeny (syn. nipaginy) są estrowymi pochodnymi kwasu 4-hydroksybenzoesowego, czyli para-hydroksybenzoesowego. Należą do najczęściej stosowanych środków konserwujących z uwagi na ich szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego i bezpieczeństwo; ich działanie drażniące i uczulające jest relatywnie nieznaczne. Według danych *Food and Drug Administration* (FDA), parabeny są obecne w ponad 22 tys. formułacji kosmetyków [1].

Parabeny różnią się rodzajem grupy alkilowej, co pociąga za sobą wystąpienie niewielkich różnic

w rozpuszczalności oraz aktywności przeciwdrobnoustrojowej, która zwiększa się wraz z wydłużeniem łańcucha alkilowego i zwiększeniem współczynnika podziału oktanol/woda [2,3]. Najczęściej stosuje się mieszaniny parabenów, a w szczególności metyl- i propylparabenu ze względu na synergizm ich działania [2,4-7]. Mechanizm działania jest wielokierunkowy i polega głównie na zakłócaniu transportu przez błonowe komórki mikroorganizmów [6,8].

Parabeny stanowią przedmiot licznych badań [9-18]. Istnieje wiele kontrowersji dotyczących sto-

sowania tych konserwantów, mimo że aktualne dane pozwalają na przekonanie, iż są to efektywne i bezpieczne składniki zarówno kosmetyków, jak i żywności oraz leków.

Właściwości parabenów

Parabeny są związkami stabilnymi chemicznie. Wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową w szerokim zakresie pH 4-8 [5]. Są to substancje o charakterze lipofilowym i w zależności od długości łańcucha alkilowego w cząsteczce estru, słabo lub bardzo słabo rozpuszczają się w wodzie. Parabeny nie wykazują właściwości konserwujących w fazie olejowej, dlatego w celu zwiększenia ich rozpuszczalności w fazie wodnej dodaje się do formulacji glikolu propylenowego, gliceryny lub etanolu [14, 19]. Stosowanie soli sodowych (dobrze rozpuszczalnych w wodzie) jest bardzo ograniczone, ponieważ ich udział może prowadzić do interakcji z uwagi na odczyn wyraźnie alkaliczny [19].

Współczynnik podziału oktanol/woda wzrasta wraz ze zwiększeniem masy cząsteczkowej parabenu oraz wydłużeniem bocznego łańcucha alkilowego. Zwiększa się wówczas także aktywność przeciwdrobnoustrojowa, zarówno przeciwbakteryjna jak i przeciwgrzybicza [3]. Poszczególne parabeny wykazują zróżnicowaną aktywność jako środki konserwujące, a największą efektywność działania uzyskuje się stosując ich mieszaniny, co wynika z działania synergistycznego. Pozwala to na zminimalizowanie zawartości poszczególnych konserwantów. Działanie przeciwbakteryjne parabenów jest silniejsze wobec bakterii Gram-dodatnich. W celu zwiększenia skuteczności przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, dodawane są do formulacji inne konserwanty, np. pochodne formaldehydu, z którymi parabeny wykazują także synergizm działania [20].

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa parabenów może ulec zmniejszeniu w obecności niektórych związków powierzchniowo czynnych w wyniku tworzenia wiązań wodorowych lub włączania cząsteczek w micelle [1].

Należy podkreślić, że całkowita zawartość parabenów w produktach emulsyjnych nie odzwierciedla ich skuteczności przeciwdrobnoustrojowej, ponieważ są one aktywne jedynie wtedy, gdy obecne są w fazie wodnej. Postać emulsji (najczęściej typu o/w lub w/o) ma ogromną większość kosmetyków (kremy, balsamy, lotiony), preparatów dermatologicznych oraz wiele artykułów spożywczych. Badania analityczne parabenów, wykonywane głównie metodami chromatograficznymi (HPLC, GC), dotyczą oznaczania sumarycznej zawartości tych substancji. Aby uzyskać dane dotyczące stężenia aktywnych środków konserwujących, należy rozdzielić obie fazy; wodną i olejową.

Jest to pracochłonny etap przygotowania prób do badań, ale niezbędny w celu otrzymania rzeczywistego poziomu aktywnych konserwantów.

Przeprowadzono badania własne. W tym celu przygotowano emulsje typu o/w z 5% zawartością roślinnych ekstraktów glikolowych w fazie wodnej, natomiast fazę olejową stanowił uniwersalny emolient Decyl Oleate oraz emulgator Cetareth-20. Ekstrakty, przygotowane na bazie glikolu propylenowego, stabilizowane mieszaniną metyl- i propylparabenu, są stosowane w przemysłowej produkcji kosmetyków. W celu rozdzielenia faz olejowej i wodnej emulsji próby 3-krotnie wirowano (15 min., przy szybkości 9000 obrotów/min. i temp. 4°C). Po rozdzieleniu faz poddano je analizie chromatograficznej, którą wykonywano metodą HPLC stosując termostatowaną kolumnę Gemini C6-Phenyl (150 × 3.0 mm, 3 μm, Phenomenex), układ izokratyczny (0,1% wodny roztwór HCOOH : metanol, 45:55, v/v) oraz detektor diodowy SPD-M20 (Shimadzu).

Uzyskane chromatogramy pokazały, że w przypadku metylparabenu udział tego konserwantu w obu fazach jest analogiczny, a stężenie kształtuje się na poziomie 1 : 1. Propylparaben wykazuje większe powinowactwo do fazy olejowej (niepolarnej), dlatego proporcja zawartości tego konserwantu w fazie wodnej i olejowej wynosi 1 : 1,13. Otrzymane wyniki wskazują na stosunkowo wysoki poziom stężeń najczęściej stosowanych parabenów w fazie wodnej, mimo ich charakteru lipofilowego, co jest uwarunkowane obecnością glikolu propylenowego, w którym parabeny są dobrze rozpuszczalne. Zatem obecność współrozpuszczalnika pozwala uzyskać większą efektywność układu konserwującego i tym samym wzrasta trwałość produktu. Ponadto istotne jest, że zmniejsza się wówczas także absorpcja przezskórna konserwantów.

Mechanizm działania

Mechanizm przeciwbakteryjnego działania parabenów nie został do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie są one inhibitorami syntezy kwasów nukleinowych DNA i RNA lub hamują działanie enzymów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórek bakteryjnych, takich jak ATP i fosfotransferazy [21]. Za zdolność inhibicji działania enzymów odpowiada wolna grupa hydroksylowa.

Parabeny działają także poprzez zakłócanie procesów transportu błonowego [21]. Powodują ucieczkę wewnątrzkomórkowych składników, w tym RNA. Ponadto hamują napływ aminokwasów, takich jak alanina, seryna, fenyloalanina, do pęcherzyków membran komórek bakteryjnych nie zmieniając przy tym transportu glukozy. Wykazano, że parabeny eliminują membranowy gradient pH (Δ pH), co powoduje zakłócenie procesów transportu przezbłonowego

oraz działanie systemu transportu elektronów. Nie wpływają natomiast znacząco na gradient potencjału membranowego ($\Delta\Psi$), który jest niezwykle istotny dla właściwego transportu protonów [19].

Prawdopodobne jest również działanie przeciwbakteryjne polegające na denaturacji białek bakteryjnych, nasilające się w środowisku kwasowym. Analogicznie działają wszystkie pochodne fenolu.

Mechanizm działania parabenów jest zatem wielokierunkowy. Należy jednak podkreślić, że najsilniejszy wpływ wywierają one na komórki mikroorganizmów zakłócając procesy transportu przez błonowy oraz poprzez możliwość zaburzenia układu lipidów budujących membrany [19].

Zastosowanie parabenów

Parabeny od dziesięcioleci są stosowane jako substancje konserwujące w produktach kosmetycznych, lekach oraz produktach żywnościowych [3, 22, 23]. Udowodniono ich skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania. Wykazano, że są nietoksyczne, niekancerogenne, niegenotoksyczne, nieteratogenne. Nie ulegają kumulacji ze względu na bardzo szybki metabolizm [21, 23-25]. Szacuje się, że sumaryczna dobową ekspozycją osoby dorosłej na parabeny wynosi ok. 76 mg, z czego ok. 50 mg pochodzi z kosmetyków, ok. 25 mg – z leków, a z produktów spożywczych – ok. 1 mg [26].

Kosmetyki

Parabeny znajdują się w bardzo wielu kosmetykach. Z danych FDA wynika, że parabeny, to najczęściej stosowane w produktach kosmetycznych substancje konserwujące. Metyl-, etyl- i propylparaben występują w ok. 82% kosmetyków [26]. Prawie wszystkie kosmetyki (99%) typu *leave on* (kremy, balsamy, pomadki do ust, podkłady, maseczki) są konserwowane za pomocą parabenów. Bardzo często (77%) spotyka się je także w produktach kosmetycznych typu *rinse off* (do spłukiwania; szampony, mydła, toniki do włosów).

W kosmetykach stosuje się najczęściej metylparaben, a częstość występowania pozostałych parabenów można uszeregować następująco: ester propylowy, etylowy, benzylowy, butylowy [1]. Są to konserwanty stosowane również w produktach przeznaczonych do pielęgnacji dzieci oraz w kosmetykach określanych mianem hypoalergicznym.

Stężenie pojedynczego parabenu w kosmetykach nie może być wyższe niż 0,4%, natomiast maksymalna dopuszczalna zawartość mieszaniny parabenów to 0,8% [27]. Zwykle stężenia nie przekraczają 0,3%. Najczęściej stosowaną mieszaniną konserwującą jest połączenie 0,2% metylparabenu z 0,1% propylparabenem.

Zastosowanie estrów kwasu p-hydroksybenzoowego w kosmetykach może wynikać również z innych właściwości niż działanie przeciwdrobnoustrojowe, np. w mydłach używa się ich także jako środków przeciw poceniu się, a w szamponach jako substancji o działaniu przeciwłupieżowym [23, 28].

Produkty lecznicze

Parabeny obecne są głównie w lekach do stosowania zewnętrznego w opakowaniach wielodawkowych. Bardzo często znajdują się w maściach i kremach przeznaczonych do aplikacji na skórę bądź błony śluzowe, w kroplach, płynach i maściach do oczu oraz w lekach do stosowania parenteralnego [29].

Bezpieczne stężenia parabenów w lekach wydawanych na receptę, podobnie jak w żywności, to 0,1%. W przypadku leków wydawanych bez recepty (OTC) rzadko przekraczana jest zawartość 1% [30].

Produkty spożywcze

W Unii Europejskiej jako środki konserwujące w żywności są dozwolone estry: metylowy (E 218), etylowy (E 214), oraz propylowy (E 216). Najczęściej stosowana jest mieszanina estrów metylowego i propylowego, w proporcji 2:1 lub 3:1 i stężeniu 0,05-0,1%.

Wchłanianie i metabolizm

W przypadku naskórnego podania parabenów bardzo wiele czynników wpływa na ich wchłanianie. Najważniejsze z nich to: współczynnik podziału lipidy/woda oraz właściwości formułacji i miejsca aplikacji.

W badaniach na wyizolowanym ludzkim naskórku wykazano, że parabeny są zdolne do penetracji przezskórnej, a stopień wchłaniania rośnie wraz ze wzrostem wartości współczynnika podziału oktanol/woda. W zależności od zdolności penetracji parabeny można uszeregować w następujący sposób: butylparaben > propylparaben > etylparaben > metylparaben. Wykazano, że efekt okluzyjny ułatwia przenikanie przez skórę [31, 32]. Drogą penetracji przez stratum corneum są niepolarnie warstwy lipidowe wypełniające przestrzenie międzykomórkowe. W czasie wchłaniania przez skórę następuje metabolizm parabenów w wyniku działania enzymów z grupy esteraz. Głównym metabolitem jest kwas p-hydroksybenzoowy. Dzięki zdolności skórnych enzymów do metabolizowania parabenów zminimalizowany zostaje niekorzystny efekt absorbowania tych związków do krwiobiegu [31]. Jednakże przy współistnieniu warunków optymalnych dla procesu wchłaniania może dojść do zaabsorbowania do krwiobiegu części zaaplikowanej dawki substancji, niekoniecznie w postaci niezmienionej [3].

Po podaniu doustnym parabeny szybko i prawie całkowicie wchłaniają się z przewodu pokarmowego. W wątrobie i w nerkach ulegają hydrolizie do kwasu p-hydroksybenzoesowego, który jest ich głównym metabolitem. Hydroliza następuje pod wpływem enzymów z grupy esteraz [3, 25, 33]. Metabolity pojawiają się w moczu już po 30 min. Tak szybki metabolizm sprawia, że parabeny nie ulegają biokumulacji, dlatego nie są toksyczne dla organizmu [28]. Istnieje jednak niewielkie ryzyko gromadzenia się parabenów w tkankach tłuszczowych, co jest związane z dużą wartością współczynnika podziału oktanol/woda.

Działania niepożądane parabenów

Szerokie zastosowanie parabenów wynika z postrzegania ich jako substancji bezpiecznych dla zdrowia człowieka. Jednakże może wystąpić indywidualna nadwrażliwość na daną substancję, czy też niewłaściwe jego użycie. Istnieje zatem ryzyko pojawienia się takich niepożądanych efektów, głównie w postaci uczuleń. Wynika to z działania parabenów jako alergenów kontaktowych. Obawy wywołuje także ich aktywność imitująca działanie estrogenów i związane z tym następstwa [2, 7, 29-36].

Parabeny jako alergeny kontaktowe

Parabeny są jednymi z najczęściej uczulających kontaktowo substancji, mimo że uważa się je za bardzo słabe alergeny. Wynika to z ich powszechnej obecności w produktach kosmetycznych, leczniczych i spożywczych. Uczulenia znacznie częściej spowodowane są stosowaniem preparatów leczniczych aplikowanych na skórę niż kosmetyków. Pacjenci, u których stwierdzono nadwrażliwość na parabeny zawarte w preparatach dermatologicznych, mogą tolerować produkty kosmetyczne konserwowane analogicznie, co określono mianem „paradoksu parabenowego”. Wynika to z faktu, że kosmetyki stosowane są na skórę zdrową, natomiast leki są aplikowane na skórę uszkodzoną, która jest znacznie bardziej wrażliwa na wszelkie alergeny oraz inne szkodliwe czynniki środowiskowe [34].

Reakcje uczuleniowe mają zwykle łagodny przebieg. Jednak może także dojść do rozwoju atopowego zapalenia skóry (AZS).

Długotrwała ekspozycja na działanie metylparabenu, zawartego w preparatach aplikowanych na skórę, może prowadzić do zatrzymania niewielkiej ilości estru w postaci niezmetylowanej w warstwie *stratum corneum*, co powoduje zmniejszenie proliferacji keranocytów i wpływa na morfologię komórek [35-37]. Narażenie na działanie promieni słonecznych powoduje wówczas hiperpigmentację i może prowadzić do dalszego uszkodzenia skóry [38].

Parabeny obecne w produktach spożywczych jeszcze rzadziej bywają przyczyną alergii kontaktowych. Niemal całkowity metabolizm parabenów w przewodzie pokarmowym niweluje ryzyko uczuleń. Ponadto spożywanie produktów zawierających te konserwanty przez osoby, u których wcześniej wystąpiła alergii kontaktowa po zastosowaniu leków lub kosmetyków z parabenami, nie powoduje nawrotów ani zaostrzenia alergii [34].

Spośród wszystkich stosowanych w Europie konserwantów, parabeny są przyczyną najmniejszej ilości uczuleń. Zwiększone ryzyko wystąpienia objawów nadwrażliwości występuje wśród pacjentów w podeszłym wieku, przewlekle chorych, a zwłaszcza cierpiących na owrzodzenia i wyprysk podudzi [35].

Parabeny mogą wywoływać niekiedy zapalenia spojówek oczu. Najsilniejsze działanie drażniące stwierdzono w przypadku butylparabenu [39].

Parabeny a hormony

Parabeny wykazują zdolność wiązania się z receptorami estrogenowymi i są ich agonistami, czyli posiadają pewną aktywność estrogenową [23, 24]. Aktywność ta, zarówno w stosunku do receptorów ER α jak i ER β , wzrasta wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego w cząsteczce estru (butylparaben > propylparaben > etylparaben > metylparaben), przy tym cząsteczki z rozgałęzionymi łańcuchami bocznymi są bardziej aktywne [23, 32, 33].

Jednakże wykazano, że parabeny należą do grupy związków o ekstremalnie słabej aktywności estrogenowej. Ich siła działania jest od 1 000 do 1 000 000 razy mniejsza niż naturalnego estrogenu, 17 β - estradiolu [24]. Ekspozycja na te związki musiałaby być co najmniej 1000 razy większa, aby zaistniało rzeczywiste ryzyko negatywnych zmian w funkcjonowaniu organizmu człowieka [3].

Wiązanie parabenów do receptorów estrogenowych jest możliwe dzięki obecności pierścienia fenyloвого w cząsteczkach. Z jedną domeną wiążącą ligandy receptora ER α reagują dwie cząsteczki parabenów [33]. W porównaniu z siłą powinowactwa jednego z egzogennych estrogenów – dietylostilbestrolu, siła powinowactwa parabenów jest co najmniej 1000 razy mniejsza. Estry o dłuższych i rozgałęzionych łańcuchach bocznych łatwiej i silniej wiążą się z receptorami, z czego wynika ich większa aktywność estrogenowa [32, 33]. Powinowactwo do obydwu typów receptorów estrogenowych jest zbliżone [3].

Przeprowadzono liczne badania w celu określenia rzeczywistego wpływu tych związków na zdrowie i rozwój człowieka podczas życia płodowego, jak i po urodzeniu. Największe obawy dotyczą niekorzystnego oddziaływania parabenów na rozwój męskiego układu

rozrodczego i związanego z nim ryzyka zmniejszenia płodności oraz potencjalnego wpływu parabenów na rozwój raka piersi.

Badania na szczurach, którym przez 8 tygodni z pożywieniem podawano butylparaben, wykazały, że przy największym narażeniu u samców nastąpiło zmniejszenie masy *epididymides* i pęcherzyków nasiennych. U wszystkich zwierząt obserwowano zmniejszenie rezerw spermy w *cauda epididymides* oraz dziennej ilości spermy w jądrach. Wraz ze wzrostem zawartości butylparabenu w diecie szczurów obserwowano także spadek stężenia testosteronu w surowicy krwi [3]. Podobne badania przeprowadzone dla propylparabenu wykazały także niekorzystny wpływ na efektywność produkcji spermy. Ester propylowy, tak jak butylowy, powodował znaczną redukcję zapasu spermy i jej stężenia w *cauda epididymides*. Przy stężeniu 1% propylparabenu w dziennej diecie szczura obserwowano znaczne obniżenie poziomu testosteronu w surowicy krwi. Metyl- i etylparaben podawane szczurom z pożywieniem (w stężeniu 0.1% i 1%) nie powodowały żadnych zmian w wydzielaniu hormonów płciowych oraz w funkcjonowaniu męskiego układu rozrodczego.

Istnieje obawa, że narażenie płodów płci męskiej na działanie parabenów wchłanianych przez organizm matki może również spowodować niekorzystne zmiany w rozwoju ich układu rozrodczego i w przyszłości prowadzić do obniżenia zdolności rozrodczych. Na podstawie licznych badań wykazano, że narażenie ciężarnej kobiety na parabeny, wynikające ze stosowania preparatów kosmetycznych, leczniczych i spożywczych, musiałyby być co najmniej kilkaset razy większe, aby wystąpiło realne ryzyko nieprawidłowości w rozwoju i funkcjonowaniu męskiego układu rozrodczego [3].

Najczęściej stosowane parabeny (metylparaben, etylparaben, propylparaben i butylparaben) poprzez działanie agonistyczne na receptory estrogenowe, mogą powodować przyrost masy macicy [40]. Takie dane uzyskano w badaniach na myszach, którym podskórnie podawano wymienione parabeny w wysokich dawkach. Efekt ich działania jest jakościowo podobny do wywieranego przez estrogen, lecz znacznie słabszy; od 500 do 2 500 razy mniejszy niż 17 β -estradiolu. Ustalono, że istnieje ścisła korelacja między długością łańcucha bocznego w cząsteczce estru a działaniem powodującym przyrost masy macicy. Im dłuższy łańcuch alkilowy, tym większy efekt działania.

Oprócz zwiększenia masy macicy, parabeny powodują hipertrofię *luminal* i *granular epithelium* oraz *myometrium*. Zmiany te wpływają na aktywność sekrecyjną macicy oraz przebieg procesu zagnieżdżenia blastocysty. Biorąc jednak pod uwagę niewielkie narażenie człowieka na parabeny można stwierdzić,

że ryzyko powstania tych zmian u kobiet jest znikome [40].

Parabeny a rak piersi

Nie ma do tej pory jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy parabeny mogą być jedną z przyczyn rozwoju raka piersi. W 2004 roku opublikowano dane dotyczące obecności parabenów w próbkach tkanek pobieranych z guzów piersi [11]. Sugerowano, że dezodoranty zawierające parabeny mogą zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi. Najwyższe stężenie stwierdzono w przypadku metylparabenu – 12,8 ng/g tkanki [41]. Prawdopodobnie wynika to jednak przede wszystkim z powszechnego stosowania tego estru. Wzrost niektórych guzów jest pobudzany przez estrogeny, których działanie jest imitowane przez parabeny, dlatego zaistniało przypuszczenie, że mogą one mieć działanie rakotwórcze [42].

Należy jednak podkreślić, że sama obecność parabenów w tkankach guza nie oznacza jeszcze, że są one jego przyczyną. W badaniach przeprowadzonych przez zespół dr Darbre nie badano zdrowych tkanek, zatem niemożliwe było stwierdzenie, że parabeny wybiórczo występują tylko w tkankach rakowych guza piersi [43]. Prawdopodobnie w innych tkankach również następuje gromadzenie tych związków. Należy dodać, że obecnie parabeny rzadko są składnikami dezodorantów.

The National Cancer Institute (NCI) przeprowadził badania u 813 kobiet cierpiących na raka piersi, szukając związku pomiędzy częstością zachorowań a stosowaniem kosmetyków (pod pachami) zawierających parabeny. Wykazano, że używanie tych preparatów nie zwiększa ryzyka zachorowania [3, 38].

W badaniach *in vitro* wykazano, że parabeny, działając agonistycznie na receptory ER α w komórkach MCF-7 ludzkiego raka piersi, indukują proliferację tych komórek, a efekt ten może być zahamowany przez antyestrogeny [40]. Siła tej indukcji w przypadku izopropylparabenu i izobutylparabenu, najaktywniejszych spośród badanych estrów, jest jednak 170 000 razy mniejsza niż w przypadku 17 β -estradiolu. Nie jest zatem możliwe, aby w stężeniach, stosowanych w preparatach kosmetycznych i leczniczych, parabeny mogły stanowić przyczynę rozwoju raka piersi [3, 33]. Dlatego istnieje przekonanie, że nie ma żadnego związku pomiędzy stosowaniem preparatów zawierających parabeny a ryzykiem zachorowalności na raka piersi [3, 40].

Według raportu *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS), parabeny stosowane w dopuszczalnych stężeniach są całkowicie bezpieczne i nie wykazują działania toksycznego, kancerogennego, genotoksycznego ani teratogennego [44].

Podsumowanie

1. Parabeny charakteryzują się szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, stabilnością chemiczną (w szerokim zakresie pH i temperatury) i znikomą toksycznością, posiadają zatem cechy idealnego konserwantu.
2. Parabeny stosowane w dopuszczalnych stężeniach są całkowicie bezpieczne; nie wykazują działania toksycznego, kancerogennego, genotoksycznego ani teratogennego.
3. Parabeny są efektywne, gdy są obecne w fazie wodnej produktów emulsyjnych, dlatego celowe jest stosowanie glikolu propylenowego (lub innego współrozpuszczalnika, w którym parabeny są dobrze rozpuszczalne), ponieważ uzyskuje się większą skuteczność układu konserwującego.

Badania zostały sfinansowane w ramach grantu UMK nr 26/2009.

Piśmiennictwo / References

1. Cosmetic Ingredient Review. Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, and Benzylparaben as used in Cosmetic Products. *Int J Toxicol* 2008, 27(suppl. 4): 1-82.
2. Charnock C, Finsrud T. Combining esters of para-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. *J Clin Pharm Ther* 2007, 32: 567-572.
3. Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit Rev Toxicol* 2005, 35: 435-458.
4. Doron S, Friedman M, Falach M, et al. Antibacterial effect of parabens against planktonic and biofilm *Streptococcus sobrinus*. *Int J Antimicrob Agents* 2001, 18: 575-578.
5. Sznitowska M, Janicki S, Dąbrowska E, et al. Physicochemical screening of antimicrobial agents as potential preservatives for submicron emulsions. *Eur J Pharm Sci* 2002, 15: 489-495.
6. Angelov T, Vlasenko A, Tashkov W. HPLC determination of pKa of parabens and investigation on their lipophilicity parameters. *J Liquid Chromatogr Rel Technol* 2008, 31: 188-197.
7. Soni M, Burdock A, Taylor L, et al. Safety assessment of propylparaben, a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2001, 39: 513-532.
8. Soni M, Taylor L, Greenberg A, et al. Evaluation of the health aspects of methyl paraben; a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2002, 40: 1335-1373.
9. El Hussein S, Muret P, Berard M, et al. Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis-dermis layers (ex-vivo study). *Exp Dermatol* 2007, 16: 830-836.
10. Sartorelli P, Aandersen H, Angerer J, et al. Percutaneous penetration studies for risk assessment. *Env Toxicol Pharmacol* 2000, 8: 133-152.
11. Darbre P. Underarm cosmetics are a cause of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13: 153.
12. Prusakiewicz J, Harville HM, Zhang Y, et al. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben oestrogenic effects. *Toxicology* 2007, 3: 248-256.
13. Maggi L, Carmona M, Zalacain A, et al. Parabens as agents for improving crocetin esters' shelf-life in aqueous saffron extracts. *Molecules* 2009, 14: 1160-1170.
14. Steinberg D. Preservatives for cosmetics. Allured, Illinois 2006.
15. Uysal UD, Guray T. Determination of parabens in pharmaceutical and cosmetic products by capillary electrophoresis. *J Anal Chem* 2008, 63: 982-986.
16. Labat L, Kummer E, Dallet P, et al. Comparison of High-Performance Liquid Chromatography and Capillary Zone Electrophoresis for the determination of parabens in a cosmetic product. *J Pharm Biomed Anal* 2000, 23: 763-769.
17. Mincea M, Lupsa I, Cinghita D, et al. Determination of methylparaben from cosmetic products by ultra performance liquid chromatography. *J Serb Chem Soc* 2009, 74: 669-676.
18. Msagati TA, Barri T, Larsson N, et al. Analysis and quantification of parabens in cosmetic products by utilizing hollow fibre-supported liquid membrane and high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Int J Cosm Sci* 2008, 30: 297-307.
19. Russell NJ, Gould GW. Food preservatives. Springer, Berlin 2003.
20. Jay JM, Loessner MJ, Golden DA. Modern Food Microbiology. Springer, NY 2005.
21. Fujita F, Moriyama T, Higashi T, et al. Methyl p-hydroxybenzoate causes pain sensation through activation of TRPA1 channels. *Br J Pharmacol* 2007, 151: 134-141.
22. Nguyen T, Clare B, Gou W, et al. The effects of parabens on the mechanosensitive channels of *E. coli*. *Eur Biophys J* 2005, 34: 389-395.
23. Gomez E, Pillon A, Fenet H, et al. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. *J Toxicol Environ Health* 2005, 68: 239-251.
24. Ross G. A perspective on the safety of cosmetic products: a position paper of the American Council on Science and Health. *Int J Toxicol* 2006, 25: 269-277.
25. Lakerman A, Paine AJ, Lockley DJ, et al. Transesterification of p-hydroxybenzoate esters (parabens) by human intestinal (Caco-2) cells. *Xenobiotica* 2006, 36(9): 739-749.
26. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol* 2005, 43: 985-1015.
27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie list substancji niedozwolonych lub dozwolonych z ograniczeniami do stosowania w kosmetykach oraz znaków graficznych umieszczanych na opakowaniach kosmetyków. *Dz.U.* nr 265, poz. 2228.

28. Nishizawa Ch, Takeshita K, Ueda JI, et al. Reaction of para-hydroxybenzoic acid esters with singlet oxygen in the presence of glutathione produces glutathione conjugates of hydroquinone, potent inducers of oxidative stress. *Free Rad Res* 2006, 40(3): 233-240.
29. Rietschel RL, Fowler JF, Fisher AA. *Fisher's Contact Dermatitis* 6. PMPH-USA, 2008.
30. Goldfrank LR, Flomenbaum NF, Howland M, et al. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. McGraw Hill Professional, NY 2006.
31. Cross SE, Roberts MS. The effect of occlusion on epidermal penetration of parabens from a commercial allergy test ointment, acetone and ethanol vehicles. *J Invest Dermatol* 2000, 115: 914-918.
32. Pedersen S, Marra F, Nicoli S, et al. In vitro skin permeation and retention of parabens from cosmetic formulations. *Int J Cosm Sci* 2007, 29: 361-367.
33. Lemini C, Jaimez R, Avila ME, et al. In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens. *Toxicol Ind Health* 2003, 19: 69-79.
34. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther* 2004, 17: 251-263.
35. Schnuch A, Brasch J, Lessmann H, et al. A further characteristic of susceptibility to contact allergy: sensitization to a weak contact allergen is associated with polysensitization. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2007, 56: 331-337.
36. Harvey PW, Darbre P. Endocrine disruptors and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? A review of evidence and call for further research. *J Appl Toxicol* 2004, 24: 167-176.
37. Ishiwatari S, Suzuki T, Hitomi T, et al. Effects of methylparaben on skin keratinocytes. *J Appl Toxicol* 2007, 27: 1-9.
38. Hussein SE, Muret P, Berard M, et al. Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis- dermis layers (ex-vivo study). *Exp Dermatol* 2007, 16: 830-836.
39. Sivasegaran K, Ho L, Moran KL, et al. Dose-response of the cultured bovine lens to butyl, methyl and propyl parabens. *Int J Cosm Sci* 2007, 29: 103-110.
40. Lemini C, Hernandez A, Jaimez R, et al. Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl and butylparaben. *Toxicol Ind Health* 2004, 20: 123-132.
41. Orth DS. *Cosmetic and Drug Microbiology*. Informa Healthcare, NY 2006.
42. Lazar NA. *The statistical Analysis of Functional MRI Data*. Springer, NY 2008.
43. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, et al. Concentrations of parabens in human breast tumors. *J Appl Toxicol* 2004, 24: 5-13.
44. Scientific Committee on Consumer Safety. *Opinion on Parabens*. COLIPA P82. SCCS/1348/10. European Commission Health and Consumers. SCCS 2011.