

Konserwanty – niezbędne dla przedłużenia okresu przydatności preparatu kosmetycznego

Preservatives – indispensable in prolonging the shelf life of a cosmetic preparation

Oliwia Szambora, Katarzyna Paradowska

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Słowa kluczowe: konserwant, substancje dodatkowe, trwałość produktu kosmetycznego, bezpieczeństwo

Keywords: preservatives, additives, shelf life, safety in application

Streszczenie

Wiadomo, iż dodatki do żywności (konserwanty) są niezbędne. Współczesny przemysł spożywczy, kosmetyczny i farmaceutyczny nie mógłby bez nich egzystować. Znajdziemy je także w produktach pochodzenia ekologicznego (konserwanty naturalne). Substancje dodatkowe są stosowane do żywności przede wszystkim w celu przedłużenia trwałości produktów. Ich obecność ogranicza, a często również zapobiegania niekorzystnym zmianom powodowanym głównie przez drobnoustroje, enzymy czy procesy utleniania. Obecność konserwantów przeciwdziała także niekorzystnym zmianom pod względem jakości, które determinują zmiany barwy, smaku, zapachu, konsystencji. Substancje dodatkowe budzą wiele obaw; przeciętny konsument chciałby jeść produkty bezpieczne, smaczne, o atrakcyjnym wyglądzie i długim okresie przechowywania, ale najlepiej „bez konserwantów”. Tymczasem należy podkreślić, że stosowanie substancji dodatkowych zabezpiecza produkt przed tworzeniem się substancji szkodliwych, które mogłyby stanowić zagrożenie dla zdrowia człowieka – np. dodatek azotynów zapobiega rozwojowi *Clostridium botulinum* (pałeczka jadu kielbasianego), a związki o właściwościach przeciwutleniających (antyoksydanty) przeciwdziałają jęłczeniu tłuszczu. W artykule przedstawiono przegląd wiedzy dotyczący substancji konserwujących pochodzenia naturalnego, jak i tych pochodzenia syntetycznego oraz ich wpływ na trwałość preparatów kosmetycznych i bezpieczeństwo ich stosowania.

Abstract

It is widely acknowledged that food additives, including preservatives, are indispensable. The contemporary food, cosmetic and pharmaceutical industries are inextricably linked to the use of these additives, which are indispensable to their functioning. Additionally, natural

preservatives can be found in products of organic origin. The primary function of food additives is to extend the shelf life of products. The presence of these substances limits and often prevents adverse changes caused mainly by microorganisms, enzymes or oxidation processes. Furthermore, the presence of preservatives serves to counteract unfavourable quality changes, including alterations in colour, taste, odour and texture. The use of additives gives rise to a number of concerns among consumers. The typical consumer desires products that are safe, palatable, aesthetically pleasing, and have a long shelf life, but they prefer this without the use of preservatives. It is important to note that the use of additives serves to safeguard the product from the formation of harmful substances that could potentially pose a risk to consumer health. For instance, the addition of nitrites prevents the growth of *Clostridium botulinum* (which causes botulism), while compounds with antioxidant properties (antioxidants) counteract the rancidity of fat. This article provides an overview of the current knowledge regarding the use of natural and synthetic preservatives, and their impact on the durability and safety of their use.

Wstęp

Kosmetyki to grupa produktów, na które jest ciągły popyt, i to niezależnie od sytuacji ekonomicznej. Jednakże rosnące wymagania klientów wymuszają na producentach tych środków produkcję coraz lepszych i nowocześniejszych wyrobów [32–34]. Konsumenci oczekują, że kosmetyki, które do nich trafiają, będą z jednej strony skuteczne i innowacyjne, a z drugiej – bezpieczne dla nich oraz dla środowiska [35, 36]. Wśród składników kosmetyków znaczącą rolę odgrywają konserwanty. Ich rola sprowadza się do zabezpieczenia środka kosmetycznego przed zmianami wizualnymi zachodzącymi w samym wyrobie, jak również zmianami w jego sposobie działania [37].

Wiele sektorów przemysłowych, takich jak przemysł farmaceutyczny, kosmetyczny czy spożywczy, stosuje konserwanty w celu przedłużenia okresu przydatności produktów oraz zapewnienia odpowiedniej czystości mikrobiologicznej. Substancje konserwujące definiowane są różnie – w zależności od kraju i kontekstu regulacyjnego. W Unii Europejskiej definicja i regulacja konserwantów w kosmetykach jest zawarta w Rozporządzeniu (WE) nr 1223/2009 dotyczącym produktów kosmetycznych. Zgodnie z tym rozporządzeniem konserwanty to substancje dodawane do produktów kosmetycznych wyłącznie lub głównie w celu hamowania rozwoju mikroorganizmów w tych produktach. Natomiast konserwanty w farmaceutykach są regulowane przez różne przepisy, w tym przez Europejską Farmakopeę, która dostarcza standardów dotyczących jakości leków i substancji stosowanych w farmacji. Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA) także odgrywa rolę regulatora tych substancji. Według niej konserwanty w produktach leczniczych to substancje dodawane do nich w celu ich ochrony przed skażeniem mikrobiologicznym, które mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo i skuteczność produktu.

Konserwanty to związki, które mogą być zarówno syntetyczne, jak i naturalne, o działaniu przeciwbakteryjnym oraz przeciwgrzybiczym, dzięki czemu chronią wyroby przed psuciem i utratą właściwości chemicznych i fizycznych, np. stabilizują kolor, zapach i konsystencję produktów. Ich działanie jest również istotne w kontekście ochrony zdrowia konsumentów, ponieważ wpływają hamująco na powstawanie produktów przemiany materii drobnoustrojów, które często wywołują podrażnienia skóry i błon śluzowych, minimalizując tym samym prawdopodobieństwo wystąpienia alergii oraz innych niepożądanych efektów.

Przy wyborze odpowiednich konserwantów należy zwrócić szczególną uwagę na czynniki warunkujące skuteczność ich działania i przeznaczenie produktu. Ze względu na ich zróżnicowaną budowę i mechanizm działania, aby uzyskać zadowalające rezultaty, powinno się dobrać m.in. odpowiednie pH, temperaturę przechowywania produktu czy stężenie konserwantu. Dodatkowo substancje konserwujące muszą spełniać odpowiednie kryteria, aby mogły zostać dopuszczone do obiegu [1].

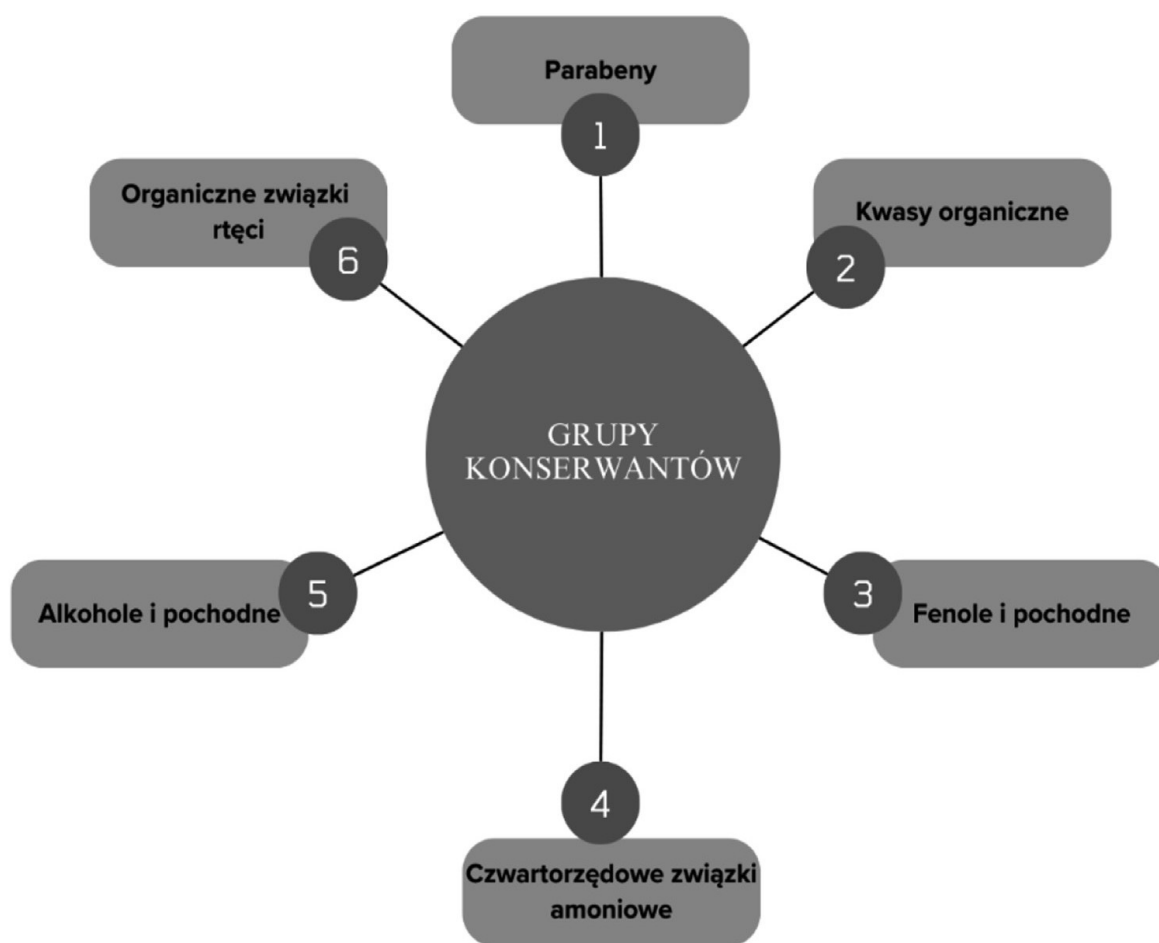
Wymogi stawiane konserwantom to m.in. brak zapachu, smaku oraz barwy, posiadanie właściwości liofilowych i hydrofilowych [2, 3]. Nie powinny wchodzić w interakcję z innymi składnikami produktu ani wpływać na jego działanie czy właściwości. Oczekuje się, że będą działały w niskich stężeniach, nie będą wywoływać działania toksycznego, alergizującego ani drażniącego. Dodatkowo ważne jest, aby wykazywały aktywność biobójczą wobec szerokiego spektrum drobnoustrojów i utrudniały wytwarzanie form opornych. Powinny przejawiać trwałość i aktywność w szerokim zakresie pH oraz temperatury [3].

Niestety żaden z obecnie znanych konserwantów nie spełnia wszystkich wymienionych powyżej warunków. Ponadto w ostatnich dekadach przeprowadzono wiele badań, które wykazały różne skutki uboczne stosowania tych środków. To wraz z rosnącą świadomością konsumentów i trendem na produkty ekologiczne napędza zainteresowanie wykorzystywaniem substancji konserwujących pochodzenia naturalnego [3].

Ekstrakty roślinne czy olejki eteryczne stanowią alternatywę dla tradycyjnych syntetycznych konserwantów, zapewniając podobne korzyści przy mniejszym ryzyku skutków ubocznych. Obecnie prowadzonych jest coraz więcej badań w poszukiwaniu nowych, skutecznych konserwantów naturalnych, co daje nadzieję na ich szersze zastosowanie w przyszłości [4].

Konserwanty syntetyczne

Konserwanty syntetyczne możemy podzielić na kilka głównych grup, są to: alkohole i pochodne, kwasy organiczne, fenol (Rysunek 1) i jego pochodne, estry kwasu p-hydroksybenzoesowego, organiczne związki rtęci, czwartorzędowe związki amoniowe.



Rysunek 1. Schemat podziału konserwantów.

Figure 1. The following schematic overview illustrates the various preservatives.

Źródło: własne.

Alkohole i pochodne

Jest to grupa związków organicznych posiadających co najmniej jedną grupę hydroksylową (-OH). Alkohole i ich pochodne znalazły szczególne zastosowanie w produktach farmaceutycznych i kosmetycznych jako środki konserwujące. Mechanizm ich działania opiera się na denaturacji białek, destabilizacji struktur błon komórkowych czy zaburzaniu mechanizmów metabolicznych drobnoustrojów. Wykazano działanie bakteriobójcze i wirusobójcze alkoholi, pozostają one jednak obojętne wobec postaci przetrwalnikowych.

Do najczęściej stosowanych należy alkohol etylowy, działający jako rozpuszczalnik i konserwant. Pomaga on w stabilizacji formuł i poprawia ich właściwości aplikacyjne. Często używany jest w produktach do dezynfekcji, takich jak żele antybakteryjne. Innym przykładem godnym uwagi jest alkohol benzyłowy (Rysunek 2a), stosowany jako konserwant w preparatach do pielęgnacji skóry, często używany w połączeniu z innymi konserwantami [1, 3].

Kwasy organiczne

Kwasami organicznymi nazywamy związki chemiczne zawierające grupę karboksylową (-COOH). Stosujemy je jako konserwanty przeciwko drobnoustrojom, dla których pH optymalne do przeżycia i namnażania mieści się w granicach 4–9 pH. Co istotne, związki te wykazują działanie przeciwwgrzybicze i przeciwbakteryjne wyłącznie w formach niezdysocjowanych. Kwas benzoesowy stosowany jest jako konserwant w kosmetykach i farmaceutykach. Działa przeciwbakteryjnie i przeciwwgrzybiczo, skutecznie zapobiegając rozwojowi mikroorganizmów w produktach. Jest często używany w połączeniu z innymi konserwantami, aby poprawić skuteczność ochrony przed mikroorganizmami. Natomiast kwas sorbowy stosowany jest jako konserwant w celu zapobieżenia rozwojowi pleśni i drożdży. Jest on szczególnie efektywny w szerokim zakresie pH [1, 3].

Fenol i pochodne

Są to organiczne związki chemiczne, których grupa hydroksylowa jest bezpośrednio związana z atomem węgla w pierścieniu aromatycznym. Fenol jest szeroko stosowany w medycynie do konserwacji m.in. szczepionek, surowic, heparyny czy insuliny cynkowo-protaminowej. Ze względu na szerokie spektrum działania dodawany jest także do środków antyseptycznych. Wykazuje szybkie działanie na rośliny i pałeczki bakterii Gram-ujemnych, pozostając obojętny na grzyby i formy przetrwalnikowe bakterii. W kosmetologii jego stosowanie jest ograniczone, co związane jest z jego toksycznością i potencjalnym działaniem drażniącym na skórę i błony śluzowe. Dlatego bardziej popularne stały się jego pochodne, które nie tylko mają silniejsze działanie przeciwdrobnoustrojowe, ale też są mniej toksyczne. Eugenol jest naturalną pochodną fenolu występującą w olejku goździkowym stosowanym w produktach do pielęgnacji skóry i jamy ustnej. Chlorokrezol jest substancją czynną szeroko stosowaną w kosmetykach i farmaceutykach ze względu na swoją stabilność w szerokim zakresie pH i właściwości przeciwwgrzybicze i przeciwbakteryjne [1, 3].

Estry kwasu p-hydroksybenzoesowego

Znane są także pod nazwą parabeny (Rysunek 2b) czy nipaginy. Są to związki chemiczne otrzymywane z kwasu p-hydroksybenzoesowego (p-HBA, $C_7H_6O_3$), gdzie grupa hydroksylowa (-OH) w kwasie karboksylowym zastępowana jest grupą alkoksylową (-OR). Ich wzór ogólny to $R-C_6H_4-COOR'$, gdzie R to grupa alkilowa bądź aryłowa, natomiast R' – grupa alkilowa typowo metylowa, etylowa, propanowa, butylowa. Różnią się między sobą mechanizmem działania, a także specyficznością przeciwdrobnoustrojową. Są szeroko stosowane we wszystkich gałęziach przemysłu. Jednocześnie pomimo wykazanego niskiego działania alergizującego, ze względu na swoją powszechność uważane są za najczęściej alergizujące konserwanty. W ostat-

nich latach pojawiło się wiele badań odnoszących się do innych skutków stosowania parabenów takich jak: aktywność estrogenowa czy zapalenie spojówek oczu. Metyloparaben stosowany jest w kremach, balsamach, szamponach oraz lekach miejscowych. Jest efektywnym konserwantem o działaniu przeciwbakteryjnym i antygrzybicznym, dobrze tolerowanym przez skórę. Etyloparaben znajduje zastosowanie w podobnych produktach co metyloparaben, często używany jest w kombinacji z innymi parabenami dla wzmocnienia efektu konserwującego. Propyloparaben jest bardziej lipofilowy niż metyloparaben i etyloparaben, co zwiększa jego skuteczność w produktach tłustych, takich jak kremy czy balsamy. Z reguły wykorzystywane są kombinacje parabenów dla zwiększenia ich skuteczności oraz zakresu działania [1, 3].

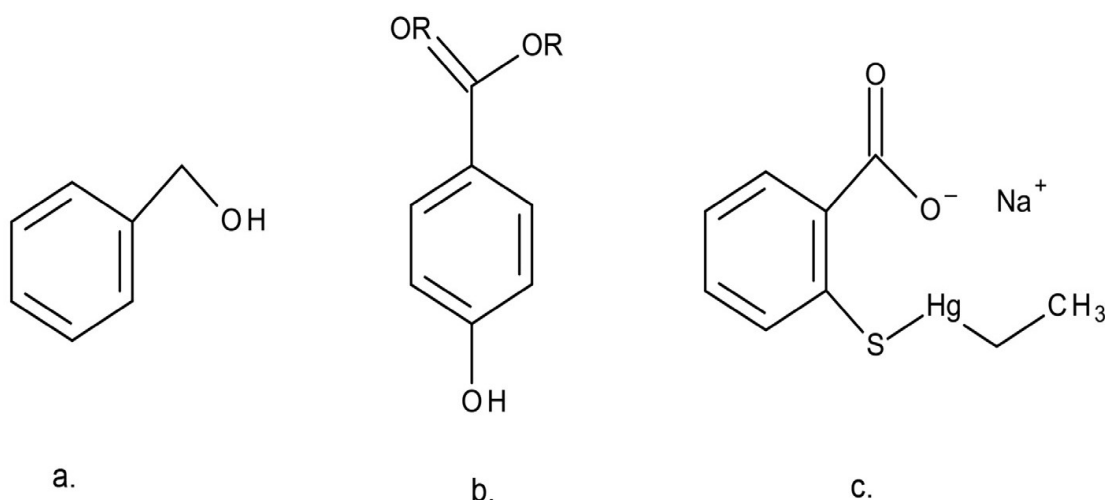
Organiczne związki rtęci

Rtęć w tych związkach połączona jest z rodnikami alkilowymi bądź aryłowymi, co utrudnia uwalnianie jonów rtęci. Są one mało toksyczne i drażniące, a także wykazują silniejsze działanie przeciwgrzybicze i przeciwbakteryjne niż nieorganiczne związki rtęci. Przykładem takiego konserwantu jest tiomersal (Rysunek 2c), o wzorze $C_9H_9HgNaO_2S$, który działa już w stężeniach od 0,001 do 0,1%. Stosowany jest do konserwacji w wielodawkowych fiolkach szczepionek oraz kroplach do oczu i nosa [1, 3].

Czwartorzędowe związki amoniowe

Czwartorzędowe związki amoniowe to organiczne związki chemiczne, w których atom azotu połączony jest z czterema grupami alkilowymi lub aryłowymi oraz jedną grupą anionową. Ich wzór ogólny to $R_1R_2R_3R_4N^+X^-$, gdzie R_1, R_2, R_3, R_4 to grupy aryłowe lub alkilowe, N^+ to kation azotu czwartorzędowego, zaś X^- jest anionem, z reguły halogenkiem lub innym jonem. Kationy amoniowe łatwo łączą się z ujemnymi grupami fosfolipidowymi błony komórkowej, umożliwiając tym samym wnikanie do niej fragmentów soli o długich łańcuchach węglowych. Wpływa to negatywnie na funkcjonowanie błon komórkowych mikroorganizmów. Ponadto kationy amoniowe mogą prowadzić do wytrącania się białek komórkowych. Czwartorzędowe związki amoniowe wykazują niską toksyczność i szybkie działanie przeciwdrobnoustrojowe. Niestety bakterie bardzo łatwo nabierają na nie oporności, co bardzo ogranicza ich zastosowanie. Chlorek benzalkonium ma szerokie zastosowanie w kropkach do oczu, sprejach do nosa, kremach, balsamach oraz w dezynfekujących żelach do rąk. Chlorek cetrimonium, o wzorze $C_{19}H_{42}ClN$, znalazł zastosowanie w preparatach do oczyszczania ran i produktach służących do higieny jamy ustnej [1, 3].

Bardzo często producenci dla lepszej ochrony przeciwdrobnoustrojowej używają mieszaniny różnych konserwantów, takich jak: alkohol etylowy z alkoholem izopropylowym, oraz konserwantów pochodzących z różnych grup chemicznych, jak mieszanina benzoesu sodu, kwasu cytrynowego oraz soli tetrasodowej (EDTA).



Rysunek 2. Struktury wybranych konserwantów: alkohol benzytowy (a), paraben (b) i tiomer-salu (c).

Figure 2. The following structures are of particular interest: benzyl alcohol (a), paraben (b) and thimerosal (c).

Źródło: własne.

Konserwanty naturalne

Konieczność poszukiwania rozwiązań mających na celu przedłużenie trwałości żywności przyczyniła się do wynalezienia sposobów, które do dzisiaj wykorzystywane są w naszych kuchniach. Konserwanty naturalne, czyli takie, które są obecne w naszym środowisku, pozyskiwane z naturalnych źródeł, w późniejszym czasie znalazły zastosowanie także w innych gałęziach przemysłu. Do najważniejszych i najbardziej rozpowszechnionych zaliczamy: olej, cukier, sól, ocet, miód oraz przyprawy. Ich właściwości fizyko-chemiczne sprzyjają zahamowaniu wzrostu mikroorganizmów, dzięki czemu wydłużają trwałość wyrobów [5].

W efekcie wzrostu zainteresowania kosmetykami naturalnymi oraz doniesień o szkodliwości konserwantów syntetycznych producenci kosmetyków poszukują substancji naturalnych, mających właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Takie wymagania spełniają olejki eteryczne, które wykazują działanie antyutleniające, przeciwbakteryjne i antyseptyczne [38, 39]. Dlatego znalazły one zastosowanie w przemyśle kosmetycznym jako naturalne konserwanty. Olejki eteryczne to lotne mieszaniny związków organicznych, odpowiedzialne za właściwości terapeutyczne i zapach roślin oraz ekstrakty roślinne. Ich właściwości przeciwzapalne, nawilżające, zapachowe i antyoksydacyjne sprawiają, że chętnie są stosowane w przemyśle kosmetycznym i farmaceutycznym. Dzięki tym cechom mogą być zawarte w kosmetykach, których producenci deklarują niestosowanie konserwantów syntetycznych. W takich przypadkach ich działanie przeciwbakteryjne, mimo że istotne, uznawane jest za dodatkową zaletę, a nie za główną funkcję, którą jest zapewnienie trwałości

produktu [6]. Typowe naturalne konserwanty obejmują olejki eteryczne, takie jak drzewo herbaciane i rozmaryn, ekstrakty ziołowe, jak ekstrakt z nasion grejpfruta, oraz naturalne kwasy, m.in. kwas cytrynowy.

Konsumenci często postrzegają naturalne składniki jako bezpieczniejsze od syntetycznych. Mimo tego naturalne konserwanty mogą powodować u osób wrażliwych reakcje alergiczne. Niestalość ich składu, wynikająca z naturalnego pochodzenia, może prowadzić do niespójnej skuteczności i potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem, jeśli nie są odpowiednio standaryzowane [6]. Dodatkowo, aby uzyskać skuteczność zbliżoną do konserwantów syntetycznych, często należy stosować wyższe stężenia lub kombinacje naturalnych konserwantów. Często wykazują one także węższe spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego.

Kolejnym problemem związanym z zastosowaniem naturalnych konserwantów jest ich niestabilność w przypadku zmiennych warunków pH oraz temperatury. Ma to bezpośrednie przełożenie na ich trwałość oraz skuteczność [7]. Zarówno naturalne, jak i syntetyczne środki konserwujące muszą spełniać standardy regulacyjne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności. Producenci naturalnych konserwantów mogą napotykać mniej przeszkód regulacyjnych związanych z obawami o bezpieczeństwo konsumentów, ale nadal muszą udowadniać ich skuteczność.

Chociaż naturalne konserwanty są postrzegane jako bezpieczniejsze i bardziej przyjazne dla środowiska, często brakuje im skuteczności i stabilności o szerokim spektrum działania – cech posiadanych przez konserwanty syntetyczne. Z kolei syntetyczne środki konserwujące zapewniają niezawodną i stałą ochronę przeciwdrobnoustrojową, ale mogą powodować potencjalne problemy zdrowotne i być negatywnie odbierane przez konsumentów. Wybór pomiędzy naturalnymi i syntetycznymi konserwantami powinien uwzględniać specyficzne potrzeby produktu, wymogi regulacyjne i preferencje konsumentów. Bezpieczeństwo i skuteczność naturalnych konserwantów w porównaniu z syntetycznymi to tematy ciągłych badań i dyskusji.

Wśród powszechnie używanych konserwantów naturalnych można wymienić także substancje, z którymi mamy styczność na co dzień. To m.in. cukier, który, dodawany w dużych ilościach, stwarza niekorzystne środowisko dla rozwoju mikroorganizmów, dzięki właściwościom antyoksydacyjnym oraz osmotycznym. Alkohole takie jak etanol czy izopropanol stosowane są do konserwacji ekstraktów ziołowych. Witamina E, czyli tokoferol, która jako naturalny przeciwutleniacz zapobiega jełczeniu tłuszczów i olejów, jest szeroko stosowana w kosmetyce [5].

Oleuropeina, pochodząca z liści oliwnych, wykazuje właściwości stabilizujące, przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, przeciwnowotworowe, przeciwdrobnoustrojowe i przeciwwirusowe. Przy stężeniu 0,6% przez trzy miesiące skutecznie zapobiega wzrostowi bakterii. Jest szczególnie silna w działaniu przeciwko bakteriom Gram-ujemnym i Gram-dodatnim, a także drożdżom i pleśniam [8].

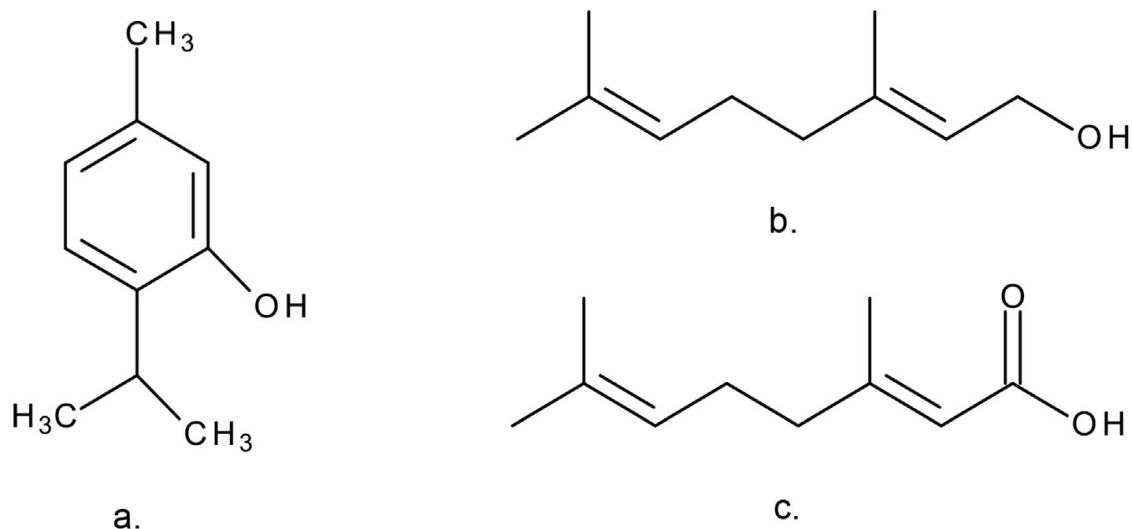
Znajdujący się w olejku tymiankowym tymol (Rysunek 3a) posiada działanie przeciwpasożytnicze, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe, przeciwgrzybicze i przeciwutleniające. Skutecznie zwalcza gronkowce, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* oraz drożdże. Karwakrol, także obecny w olejku tymiankowym, charakteryzuje się natomiast właściwościami antybakteryjnymi i przeciwgrzybiczymi [8, 9].

Geraniol (Rysunek 3b), obecny w olejkach eterycznych z róż i palczatki, wykazuje właściwości antybakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwzapalne oraz przeciwutleniające. Skutecznie zwalcza bakterie Gram-dodatnie, takie jak *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, oraz niektóre bakterie Gram-ujemne, jak *Escherichia coli*. Ponadto działa przeciwgrzybiczo wobec grzybów *Candida albicans* i *Aspergillus niger*. Pomimo swoich korzystnych właściwości geraniol może wywołać reakcje alergiczne, takie jak kontaktowe zapalenie skóry u osób o wrażliwej skórze. Może również prowadzić do podrażnień błon śluzowych, szczególnie w przypadku kontaktu z oczami [9, 10].

Citral (Rysunek 3c), znajdujący się w olejku cytrynowym i olejku trawy cytrynowej, ma właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe oraz przeciwzapalne. Skutecznie eliminuje bakterie Gram-ujemne, takie jak *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli*, a także niektóre grzyby, w tym *Candida albicans* [11]. Jest również skuteczny w zwalczaniu wirusów, takich jak wirus opryszczki. Należy jednak pamiętać, że citral może wywołać reakcje alergiczne i podrażnienia skóry, a także zwiększać wrażliwość na działanie promieni słonecznych – fototoksyczność [9].

Ekstrakt z mięty pieprzowej, zawierający mentol i menton, ma właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwzapalne. Jest skuteczny w zwalczaniu bakterii Gram-dodatnich, takich jak *Staphylococcus aureus*, oraz niektórych bakterii Gram-ujemnych, w tym *Escherichia coli*. Ponadto działa przeciwgrzybiczo wobec *Candida albicans* [12]. Może jednak powodować podrażnienia skóry oraz błon śluzowych, szczególnie w przypadku wysokich stężeń, co może prowadzić do uczucia pieczenia lub suchości [13].

Ekstrakt z liści zielonej herbaty, bogaty w polifenole, w tym EGCG (galusan epigallokatechiny), wykazuje silne właściwości przeciwutleniające, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwzapalne. Ekstrakt ten skutecznie zwalcza bakterie Gram-dodatnie, takie jak *Staphylococcus aureus*, oraz bakterie Gram-ujemne, w tym *Escherichia coli*. Działa również przeciwgrzybiczo wobec *Candida albicans* i *Aspergillus niger*. Mimo swoich korzystnych właściwości ekstrakt z zielonej herbaty może prowadzić do podrażnień skóry, szczególnie przy stosowaniu w wysokich stężeniach oraz u osób wrażliwych wywoływać reakcje alergiczne [14, 15].



Rysunek 3. Wzory strukturalne a) tymolu, b) geraniolu i c) citralu.

Figure 3. The following structural formulae are presented: a) thymol, b) geraniol and c) citral.

Źródło: własne.

Istnieją również olejki eteryczne, których nie powinno się używać jako środków konserwujących – szczególnie w niektórych produktach – ze względu na ich szkodliwe działanie. Pomimo silnych właściwości przeciwbakteryjnych do takich substancji należy olejek cynamonowy (*Cinnamomi oleum*) [16]. Jego stosowanie jest ograniczone ze względu na możliwe podrażnienia skóry i reakcje alergiczne wywołane aldehydem cynamonowym. Substancje wywołujące fotouczulenie, czyli zwiększoną wrażliwość skóry na promienie słoneczne, nie powinny być stosowane w produktach leczniczych i kosmetycznych narażonych na działanie słońca. Są to m.in. olejek cytrynowy (*Citrus limonum oleum*) czy zawierający furokumaryny olejek bergamotowy (*Oleum Bergamiae*). W wysokich stężeniach podrażnienia skóry i reakcje alergiczne wywoływać może także powszechnie używany olejek z drzewa herbacianego [17].

Syntetyczne środki konserwujące są na ogół silniejsze i trwalsze w szerszym zakresie warunków niż naturalne. Zapewniają szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, co pozwala na dłuższy okres przydatności do spożycia i większe bezpieczeństwo produktu. Dzięki kontrolowanej syntezie chemicznej syntetyczne konserwanty zapewniają stałą wydajność, co czyni je wysoce niezawodnymi w produktach komercyjnych.

Trwałość produktu

Trwałość produktu zapewnia dodatek konserwantów. Odnosi się ona m.in. do zachowania przez produkty zdolności przeciwdrobnoustrojowej przez określony czas. Wpływ na to ma wiele czynników, od cech samego konserwantu, poprzez skład preparatu, do warunków przechowywania.

Pierwszym z nich jest rodzaj konserwantu, te syntetyczne odznaczają się znacznie dłuższym okresem działania od ich naturalnych zamienników, które często są mniej stabilne. Istotne jest także zapewnienie odpowiedniego pH produktu. Konserwanty należące do grupy kwasów organicznych będą najlepiej działać w kwaśnym środowisku, natomiast parabeny najskuteczniejsze są z reguły w pH od 4 do 8. Należy zatem zadbać o utrzymanie odpowiedniego pH i dobrać go tak, aby nie zaburzał ogólnego działania produktu.

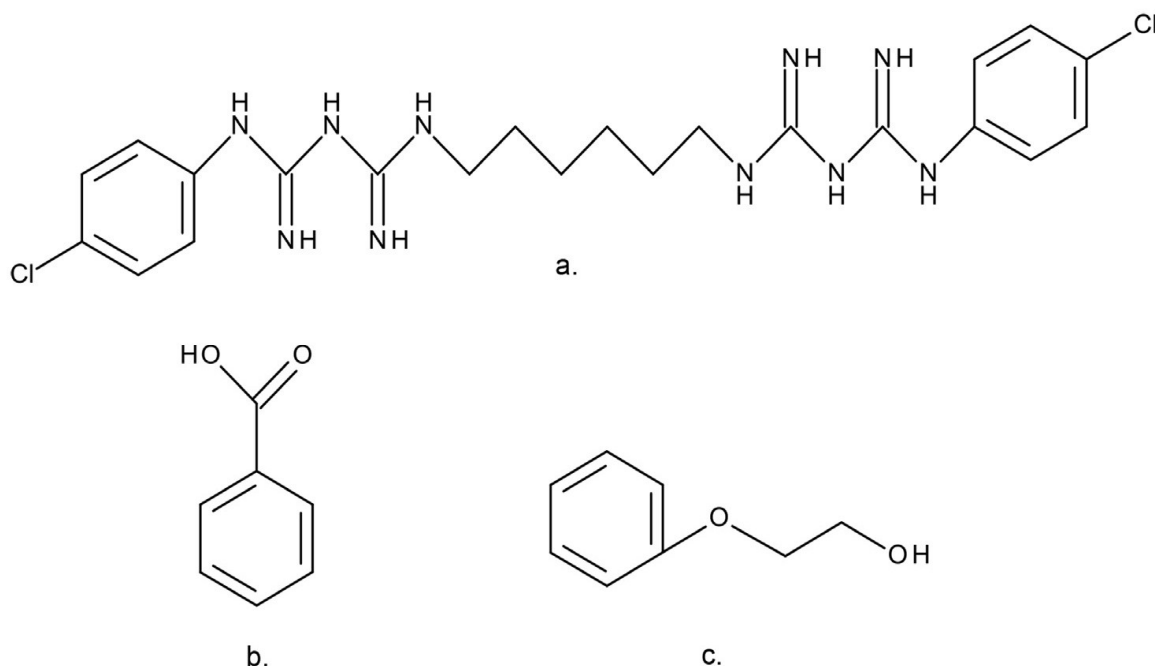
Z czynników dyktowanych przez sam produkt należy wymienić również skład chemiczny. Istotne jest, aby pozostałe składniki nie wchodziły w interakcje z konserwantem, gdyż może to nie tylko osłabić działanie konserwantu, ale także negatywnie wpłynąć na skuteczność preparatu. Na przykład duża ilość tłuszczów może wpływać na rozpuszczalność i dostępność konserwantów. W niektórych przypadkach stosowane są kombinacje konserwantów, co może prowadzić do ich synergicznego działania, zwiększając ogólną skuteczność ochrony mikrobiologicznej produktu. W innych przypadkach różne konserwanty mogą się wzajemnie hamować, zmniejszając swoją skuteczność [18].

Odnosnie do warunków przechowywania – kluczowe znaczenie mają tutaj temperatura i wilgotność, które mogą sprzyjać namnażaniu się drobnoustrojów, co zmusza do zwiększenia ilości konserwantów w produkcie. Dlatego istotne jest przechowywanie produktów w warunkach niższej temperatury i wilgotności, choć znane są konserwanty, które wykazują silniejsze działanie w wyższej temperaturze, m.in. kwas benzoowy czy niektóre parabeny. Zachowanie aktywności konserwantów w szerokim zakresie temperatury jest istotnym czynnikiem służącym do pozabawienia produktu termolabilności [19].

Produkty, które są często otwierane i narażone na kontakt z powietrzem i dłońmi użytkownika, mogą wymagać silniejszych lub większych ilości konserwantów. Niektóre konserwanty są wrażliwe na światło i mogą się rozkładać pod jego wpływem, co zmniejsza ich efektywność [18]. Hermetyczne opakowania mogą ograniczać ekspozycję na tlen i mikroorganizmy, a tym samym przedłużać skuteczność konserwantów. Istotny jest także wyjściowy poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktu, który wpływa na wymagany poziom konserwantów [20].

Postać fizyczna produktu kosmetycznego i farmaceutycznego jest istotnym wyznacznikiem jego trwałości i skuteczności konserwantów. Formy płynne i półstałe są bardziej podatne na skażenie mikrobiologiczne oraz degradację. Obecność wody stanowi podłoże dla rozwoju drobnoustrojów, co wymaga stosowania skutecznych konserwantów w celu utrzymania stabilności produktu w czasie. Postacie półstałe, takie jak kremy i żele, zazwyczaj zawierają zarówno fazę olejową, jak i wodną, które mogą wspierać rozwój drobnoustrojów, jeśli nie są odpowiednio zakonserwowane [21]. Złożony skład może prowadzić do interakcji między

konserwantami i innymi składnikami, potencjalnie zmniejszając skuteczność konserwantów. Emulsje wymagają konserwantów, które mogą działać w obu fazach, aby zapewnić pełną ochronę, takich jak chlorheksydyna, kwas benzoowy czy fenoksyetanol (Rysunek 4) [21, 22].



Rysunek 4. Wzory strukturalne: a) chlorheksydyny, b) kwasu benzoowego i c) fenoksyetanolu.
Figure 4. The following structural formulae are presented: a) chlorhexidine, b) benzoic acid and c) phenoxyethanol.

Źródło: własne.

Preparaty stałe zawierają na ogół wodę o niższej aktywności, co naturalnie zmniejsza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Czasami może to całkowicie wyeliminować potrzebę stosowania konserwantów. Chociaż są mniej podatne na rozwój drobnoustrojów, ciała stałe mogą nadal ulegać degradacji pod wpływem innych czynników, takich jak wilgoć i temperatura. Konserwanty mogą być nadal konieczne, jeśli istnieje ryzyko, że produkt wchłonie wilgoć.

Opakowania preparatów aerozolowych zazwyczaj dobrze chronią je przed zanieczyszczeniem mikrobiologicznym. Hermetycznie zamknięte pojemniki ograniczają narażenie na działanie powietrza i wilgoci, redukując potrzebę stosowania konserwantów [20]. Jeśli stosowane są konserwanty, muszą być one kompatybilne z propellantami i innymi składnikami preparatu. Należy również wziąć pod uwagę stabilność składników produktu podczas przechowywania i stosowania.

Krople do oczu i spreje do nosa wymagają bardzo skutecznych środków konserwujących, gdyż stosowane są w obszarach wrażliwych, narażonych na infekcje. Aby

zapewnić sterylność, powszechnie stosuje się środki konserwujące, takie jak chlorek benzalkoniowy. Należy tak dobrać konserwanty, aby zrównoważyć skuteczność przeciwdrobnoustrojową z bezpieczeństwem, aby uniknąć podrażnień i reakcji niepożądanych. Opakowania jednorazowe mogą pomóc zmniejszyć zapotrzebowanie na konserwanty, ograniczając ryzyko zanieczyszczenia [23–25].

W czasach narastającego problemu z antybiotykoopornością i pojawianiem się kolejnych szczepów superbakterii niezwykle istotne jest, aby używane do konserwacji produktów były substancje, wobec których trudne jest wytworzenie form opornych. Aspekt ten jest ważny nie tylko przez wzgląd na zachowanie czystości biologicznej produktu, ale także ze względu na zdrowie konsumentów. Spełnienie tego kryterium pozwala konserwantowi dłużej pełnić swoją funkcję w zwalczaniu drobnoustrojów i zapobiegać ich mutacji do postaci, które trudniej jest zwalczyć [3].

Aby uniknąć działań niepożądanych, takich jak alergie, podrażnienia błon śluzowych czy oczu, należy stosować konserwanty, które działają już w bardzo niskich stężeniach. Zwykle nie przekracza ono 1%. Przykładem konserwantu, który w wysokich stężeniach może wywołać toksyczne skutki, jest klorheksydyna [26]. Kiedy dostaje się do krwiobiegu, może powodować poważne reakcje systemowe, w tym uszkodzenia nerek i wątroby.

Konserwanty stosowane są jako substancje pomocnicze. Nie powinny wchodzić w interakcje z substancją czynną [3], gdyż może to spowodować zmianę lub utratę właściwości produktu. Ponadto konserwant może wówczas utracić zdolność przeciwdrobnoustrojową. Wyjątek mogą stanowić produkty „niezawierające konserwantów”, w których bardzo często substancje czynne, oprócz głównych właściwości, posiadają także funkcje przeciwdrobnoustrojowe.

W wyniku reakcji zachodzących pomiędzy konserwantem a innym składnikiem kosmetyku czy leku może dojść do powstania związku toksycznego dla ludzkiego organizmu. W tym kontekście istotna jest jak największa stabilność konserwantu, aby jak najdłużej mógł pełnić swoje funkcje [13].

Bezpieczeństwo stosowania

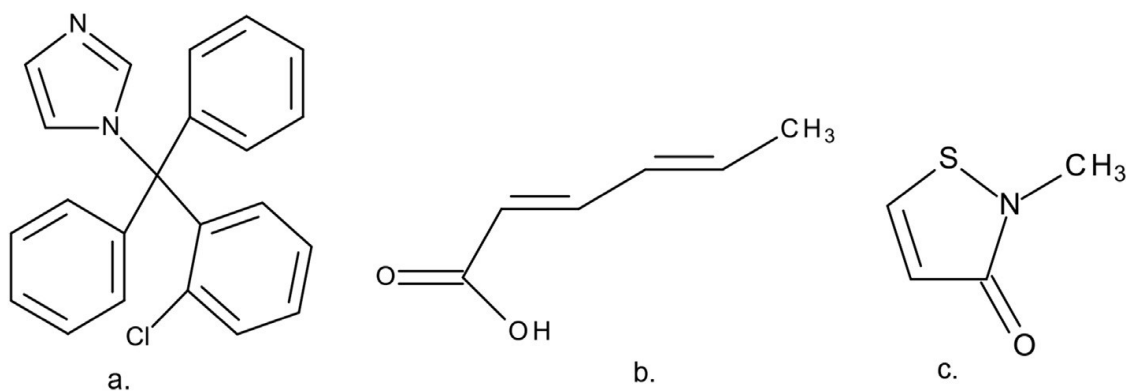
Syntetyczne środki konserwujące, takie jak parabeny, fenoksyetanol i środki uwalniające formaldehyd, są znane ze swojej skuteczności w niskich stężeniach i mają dobrze udokumentowany profil bezpieczeństwa, wynikający z szeroko zakrojonych testów. Zapewniają one stałą i niezawodną ochronę antybakteryjną, co czyni je popularnym wyborem w produkcji kosmetyków i farmaceutyków. Niemniej jednak niektóre z tych konserwantów mogą wiązać się z problemami zdrowotnymi, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu lub wysokich stężeniach [2, 4, 27, 31].

Fenoksyetanol jest znany z możliwości wywoływania reakcji rumieniowej. Rumień to stan zapalny skóry, który ujawnia się jako jej zaczerwienienie i obrzęk. Kontakt z fenoksyetanolem może prowadzić do wystąpienia tych objawów, zwłaszcza u osób o wrażliwej skórze [28, 29].

Mocznik imidazolidynyli oraz klotrimazol (Rysunek 5a) mogą wywoływać kontaktowe zapalenie skóry. Jest to reakcja alergiczna na substancję, która objawia się zaczerwienieniem, swędzeniem i pęcherzami na skórze [28]. Bronol, tiomersal, kwas sorbinowy (Rysunek 5b) i propolis również mogą prowadzić do podobnych reakcji skórnych. Kontaktowe zapalenie skóry jest wynikiem bezpośredniego kontaktu skóry z substancjami drażniącymi lub uczulającymi [2, 4, 28].

Czwartorzędowe związki amonowe, takie jak chlorek i bromek bezalkoniowy oraz cetrimid, mogą powodować podrażnienia skóry i błon śluzowych [23], ujawniające się w postaci uczucia pieczenia, swędzenia i zaczerwienienia. Długotrwałe stosowanie tych związków może także prowadzić do rozwoju oporności bakterii na środki antybakteryjne, co może utrudniać leczenie infekcji. BAK (benzalkoniowy chlorowodorek) stosowany długotrwałe może prowadzić do przewlekłego zapalenia spojówek oraz zaostrzenia choroby suchego oka. Przewlekłe zapalenie spojówek to stan zapalny błony śluzowej oka, który może powodować zaczerwienienie, swędzenie i wydzielinę z oczu. Choroba suchego oka jest stanem, w którym oczy nie produkują wystarczającej ilości łez, co prowadzi do podrażnienia i dyskomfortu [30, 23, 25].

Alkohol benzylowy, podobnie jak metyloizotiazolinon (Rysunek 5c) i metylchloroizotiazolinon, może wywoływać silne podrażnienia oczu oraz umiarkowane uczulenie skóry [28, 29]. Uczulenie skóry objawia się zaczerwienieniem, swędzeniem i wysypką, podczas gdy podrażnienia oczu mogą prowadzić do pieczenia, łzawienia i zaczerwienienia.



Rysunek 5. Struktura: a) klotrimazolu, b) kwasu sorbinowego oraz c) metyloizotiazolinonu.

Figure 5. The structure of: a) clotrimazole, b) sorbic acid and c) methylisothiazolinone is demonstrated here.

Źródło: własne.

Parabeny, choć są uważane za słabe alergen, mogą zakłócać funkcjonowanie układu hormonalnego. Mogą prowadzić do zaburzeń metabolizmu wątroby, dysfunkcji mitochondriów i zapalenia wątroby. Wątroba jest kluczowym organem odpowiedzialnym za detoksykację i metabolizm substancji chemicznych, a jej dysfunkcja może prowadzić do różnych problemów zdrowotnych. Zaburzenia metabolizmu wątroby mogą objawiać się zmęczeniem, bólem brzucha i zmianami parametrów krwi. Reakcje alergiczne skórne, takie jak pęcherze i pieczenie, mogą wystąpić również w odpowiedzi na działanie parabenów. Metylo- i propyloparabeny, a także inne etery kwasu n-oksybenzoesowego wywołują alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Alkohol benzylowy i benzylparaben mogą wywoływać alergię oraz silne podrażnienie oczu, podczas gdy butylparaben może powodować stres oksydacyjny i dysfunkcję mitochondriów, co może prowadzić do podniesienia poziomu markerów zaburzeń wątroby, takich jak AST, ALP i ALT. Stres oksydacyjny to stan, gdy w organizmie gromadzą się wolne rodniki, prowadzące do uszkodzenia komórek i tkanek [5].

Kluczowe dla bezpiecznego stosowania konserwantów we wszystkich gałęziach przemysłu jest przestrzeganie norm narzucanych przez FDA i Unię Europejską (UE). Przykłady wymagań zostały przedstawione w Tabeli 2.

Tabela 2. Zestawienie norm narzuconych przez FDA i UE dla wybranych substancji.

Table 2. The following is a synopsis of the standards imposed by the FDA and the EU for a selection of substances.

Konserwant	Maksymalne stężenia dopuszczalne w UE	Maksymalne stężenia sugerowane przez FDA	Typ produktu
Imidazolidynylomocznik	0,6%	0,6%	Kosmetyki
Kwas salicylowy	2% (produkty niespłukiwane)	3%	Kosmetyki
Kwas sorbowy	0,1–0,2%	0,2%	Leki
Parabeny	0,05–0,2%	0,1–0,2%	Leki
Benzoosan potasu	150 mg/kg	0,1%	Żywność
Siarczyny sodu	50–400 mg/kg	300 mg/kg	Żywność

Źródło: własne.

V załącznik Rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 podaje maksymalne dopuszczalne stężenia konserwantów dozwolone w kosmetykach na terenie UE. Przykładowo dla parabenów stosowanych pojedynczo wynosi ono 0,4%, ale w przypad-

ku mieszanin wzrasta do 0,8%. Istnieją jednak wyjątki – m.in. propyloparaben dozwolony jest wyłączenie w stężeniu nieprzekraczającym 0,14%. Oprócz stężeń istnieją także ograniczenia związane z formą produktu, np. maksymalne stężenie dla metyloizotiazolinu wynosi 0,01%, ale może być on dodawany wyłącznie do produktów spłukiwanych.

FDA natomiast nie określa precyzyjnie dozwolonych stężeń konserwantów w kosmetykach, ale wymaga od producentów uzasadnienia użycia oraz udowodnienia bezpieczeństwa stosowanych substancji. Istnieją jednak instytucje naukowe, takie jak CIR (Cosmetic Ingredient Review), które, bazując na badaniach ich bezpieczeństwa, sugerują limity stosowania konkretnych konserwantów. Sugerowane maksymalne stężenia są zbliżone do tych narzucanych przez Unię Europejską. Stosowanie konserwantów w lekach w UE regulowane jest przez EMA. Ich użycie w preparatach medycznych musi zostać odpowiednio uzasadnione oraz ograniczone do minimum zapewniającego bezpieczeństwo i stabilność produktów. Na przykład stężenie stosowanego w preparatach do oczu i nosa chlorku benzalkoniowego nie może przekraczać 0,01–0,02%. FDA zatwierdza stosowanie konserwantów w lekach na podstawie danych dostarczanych przez producentów. Jednocześnie narzuca, aby ich stężenia były jak najniższe. Ze względu na toksyczność i możliwość wywołania alergii zabrania, podobnie jak EMA, wykorzystywania formaldehydu w preparatach leczniczych.

Konserwanty to grupa związków należąca do najczęściej uczulających składników kosmetycznych, tuż po substancjach zapachowych. Pomimo że pełnią tak istotną funkcję jak ochrona przed rozwojem drobnoustrojów, ich obecność w kosmetykach budzi liczne obawy konsumentów. Doniesienia m.in. o estrogennym wpływie wysokich stężeń parabenów przyczyniły się do ich negatywnego wizerunku i zastrzeżeń co do ich używania [27]. Wiele marek kosmetycznych wycofało pod ich wpływem dobre konserwanty – parabeny używane w niewielkich stężeniach, na rzecz innych, które okazały się bardziej uczulające. Skutek jest taki, że zamienniki parabenów częściej niż one same są odpowiedzialne za wywoływanie alergii i podrażnień skórnych. W przypadku konserwantów wchodzących w skład kosmetyków najczęściej mamy do czynienia z alergią kontaktową i objawami takimi jak pokrzywka czy alergiczny wyprysk kontaktowy [2]. Z kolei te stosowane w kosmetykach aplikowanych na okolice oczu i występujące w kroplach do oczu zwiększają ryzyko zapalenia spojówek, suchości oka i zaczerwienienia [25]. W odniesieniu do wcześniej wspomnianych parabenów warte uwagi wydaje się zjawisko nazywane „paradoksem parabennym”, które odnosi się do sytuacji, w której osoby uczulone na dany paraben czy parabeny występujące w lekach dobrze tolerują ich obecność w kosmetykach. Związane jest to z różnym stopniem penetracji alergenu przez skórę zdrową a tą dotkniętą zmianami zapalnymi [2].

Konserwanty stosowane w produktach kosmetycznych muszą spełniać wiele wymagań. Ich dobór następuje według określonych kryteriów, które określa prawodawstwo. Według przepisów prawnych obowiązujących od 2013 r. w Polsce, a także w całej Unii Europejskiej, konserwantami mogą być jedynie te substancje, które znajdują się w wykazie substancji konserwujących dozwolonych do stosowania w produktach kosmetycznych, zestawione w załączniku V do Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 1223.2009 z dnia 30 listopada 2009 r. [40].

Podsumowanie

Wyroby farmaceutyczne i kosmetyczne, by były jałowe i trwałe oraz bezpieczne w stosowaniu, wymagają konserwacji. Mimo że syntetyczne konserwanty są efektywne i szeroko stosowane, ich działanie może wiązać się z ryzykiem zdrowotnym, co wymaga starannego ich monitorowania i regulacji w celu minimalizacji potencjalnych działań niepożądanych. W związku z tym istotne są badania nad możliwością wykorzystania konserwantów pochodzenia naturalnego w obydwu wymienionych gałęziach przemysłu. Konserwanty naturalne, choć z reguły bezpieczniejsze dla człowieka i lepiej odbierane przez konsumentów, stawiają przed nami kolejne wyzwania. Wybierając odpowiednią substancję konserwującą, producenci powinni brać pod uwagę, że konserwanty często są mało stabilne, mają wąski zakres działania i wykazują działanie uczulające. Trwające badania nad substancjami pochodzenia naturalnego dają jednak nadzieję na przyszłość w kwestii bezpieczniejszej i skutecznej konserwacji kosmetyków.

Literatura

- [1] Lipak D., Konserwanty w kosmetyce. Krótki przegląd i tendencje rozwoju, Świat Przemysłu Kosmetycznego, 2009, 1, s. 48–56.
- [2] Bojarowicz H., Wojciechowska M., Gocki J., Substancje konserwujące stosowane w kosmetykach oraz ich działania niepożądane, Problemy Higieny i Epidemiologii, 2008, 88(1), s. 30–33.
- [3] Muszyński Z., Ratajczak M., Konserwacja przeciwdrobnoustrojowa leków, Teoria i Praktyka, 2009, 65(5), s. 132–137.
- [4] Bojarowicz H., Franczak P., Krysiński J., Czy kosmetyki mogą nie zawierać konserwantów?, Hygeia Public Health, 2018, 53(2), s. 124–131.
- [5] Kamel T.M., Bakr M.M., Qays A., Side effects of preservatives on human life, Scientific Research Journal of Pharmacy, 2022, 2(5), s. 1–14.
- [6] Adaszyńska M., Swarczewicz M., Olejki eteryczne jako substancje aktywne lub konserwanty w kosmetykach, Wiadomości Chemiczne, 2012, 66, s. 139–158.

- [7] Halla N., Fernandes I.P., Heleno S.A., Costa P., Boucherit-Otmani Z., Boucherit K., Rodrigues A.E., Ferreira Isabel C.F.R., Barreiro M.F., Cosmetics preservations: a review on present strategies, *Molecules*, 2018, 23(7), s. 1571.
- [8] Al.-Rimawi F., Sbeih M., Amayreh M., Rahhal B., Mudalal S., Evaluation of the effectiveness of natural extract as a substituent for synthetic preservatives and antioxidants in pharmaceutical preparations, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2024, 32, s. 102014.
- [9] Burt S., Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review, *International Journal of Food Microbiology*, 2004, 94, s. 223–253.
- [10] Pereira de Lira M.H., de Andrade Jr F.P., Fernandes Queiroga M.G., da Silva M.G., de Oliveira P.F., Lima I.O., Antimicrobial activity of geraniol: an integrative review, *Journal of Essential Oil Research*, 2020, 32(3), s. 187–197.
- [11] Dadasiewicz-Kiełtyka A., Esteban J., Jabłońska-Trypuć A., Antiviral, antibacterial, antifungal, and anticancer activity of plant materials derived from *cymbopogon citratus* (DC.) stapf species, *Pharmaceuticals*, 2024, 17(6), s. 705.
- [12] Damjanović-Vratnica B., Šuković D., Perović S., Essential oil components and antimicrobial activity of peppermint (*Mentha piperital*) from Montenegro, *Agriculture and Forestry*, 2016, 62(1), s. 259–268.
- [13] Anand S.P., Sati A., Artificial preservatives and their harmful effects: looking toward nature for safer alternatives, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2013, 4(7), s. 2496–2501.
- [14] Chacko S.M., Thamb P.T., Kuttan R., Nishigaki I., Beneficial effects of green tea: A literature review, *Chinese Medicine*, 2010, 5(3), s. 13.
- [15] Mokra D., Joskova M., Mokry J., Therapeutical effects of green tea Polyphenol-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in relation to molecular pathways controlling inflammation, oxidative stress, and apoptosis, *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(1), s. 340.
- [16] Shu Ch., Ge L., Li Z., Chen B., Liao S., Lu L., Wu Q., Jiang X., An Y., Wang Z., Qu M., Antibacterial activity of cinnamon essential oil and its main component of cinnamaldehyde and the underlying mechanism, *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15, s. 1378434.
- [17] Tisserand R., Young R., Phototoxicity: Essential Oils, Sun and Safety, A Guide for Health Care Professionals, Churchill Livingstone, Londyn, 2012.
- [18] Rathee P., Sehrawat R., Rathee P., Khatkar A., Akkol E.K., Khatkar S., Redhu N., Türkcanoglu G., Sobrazo S., Polyphenols natural preservatives with promising applications in food, cosmetics and pharma industries; problems and toxicity associated with synthetic preservatives; impact of misleading advertisements; recent trends in preservation and legislation, *Materials*, 2023, 16(13), s. 4793.
- [19] Shahmohammadi M., Maryam Y., Nassin-Asi M., An overview on the effects of sodium benzoate as a preservatives in food products, *Biotechnology Health Sciences*, 2016, 3(3), s. e35084.

- [20] Czerwiński K., Rydzikowski T., Wróblewska-Krepsztul J., Thakur V.K., Towards impact of modified atmosphere packaging (MAP) on shelf-life of polymer-film-packed food products: challenges and sustainable developments, *Coating*, 2021, 11(12), s. 1504.
- [21] Puschmann J., Herbig M.E., Müller-Goymann C.C., Correlation of antimicrobial effects of phenoxyethanol with its free concentration in the water phase or of O/W – emulsion gels, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2018, 131, s. 152–161.
- [22] Stroppel L., Schultz-Fademrecht T., Cebulla M., Blech M., Marhöfer R.J., Selzer P.M., Garidel P., Antimicrobial preservatives for protein and peptide formulations: an overview, *Pharmaceutics*, 2023, 15, s. 563.
- [23] Czech A., Bucała-Śladowska K., Kasprowicz A., Jachowicz R., Jamróz W., Środki konserwujące w recepturowych kroplach do oczu, *Farmacja Polska*, 2016, 72(8), s. 546–549.
- [24] Kluk A., Sznitowska M., Substancje pomocnicze w lekach do oczu, *Technologia Postaci Leku*, *Farmacja Polska*, 2010, 66(8), s. 567–572.
- [25] Słoka J., Stanienda-Sokół K., Wysocka M., Dobrowski D., Środki konserwujące w lekach okulistycznych, *Magazyn Lekarza Okulisty*, 2021, 15(1–4), s. 26–27.
- [26] Dinu S., Matichescu A., Buzatu R., Marcovici I., Geamantan-Sirbu A., Semenescu A.D., Bratu R.C., Bratu D.C., Insights into the cytotoxicity and irritant potential of Chlorhexidine Digluconate: an *in vitro* and *in ovo* safety screening, *Dentistry Journal*, 2024, 12(7), s. 221.
- [27] Bojarowicz H., Wnuk M., Buciński A., Efektywność i bezpieczeństwo stosowania parabenów, *Problemy Higieny i Epidemiologii*, 2012, 93(4), s. 647–653.
- [28] Demina L.N., Krotova I.V., Nikolaeva A.U., Natural preserving additives or cosmetic compositions, *Trade, Service, Food Industry*, 2022, 2(I), s. 91–96.
- [29] Poddębniak P., Kalinowska-Lis U., A survey of preservatives used in cosmetic products, *Applied Sciences*, 2024, 14, s. 1581.
- [30] Baudouin C., Labbé A., Liang H., Pauly A., Brignole B.F., Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2010, 29, s. 312–334.
- [31] Wang Q., Cui S., Zhou L., He K., Song L., Liang H., He C., Effect of beauty: biochemical pharmacology and immunotoxicology of cosmeceuticals, *Journal of Immunology and Immunochemistry*, 2018, 40(1), s. 1–18.
- [32] Chen Q., Evaluate the Effectiveness of the Natural Cosmetic Product Compared to Chemical-Based Products, *International Journal of Chemistry*, 2009, 1, 2, s. 57–59.
- [33] *Formulating, Packaging, and Marketing of Natural Cosmetic Products*, (red.) N. Dayan, L. Kromidas, John Wiley & Sons Inc., New Jersey 2011.
- [34] Raj S., Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2012, 4(3), s. 186–193.
- [35] Moskaluk-Grochowicz A., Wolniak R., Przegląd wybranych nanocząstek stosowanych w kosmetykach, [w:] *Aktualne badania jakości wyrobów przemysłowych*, (red.) R. Zieliński, J. Żuchowski, Wyd. Uniwersytetu Technologiczno-Humanistycznego w Radomiu, Radom 2014, s. 67–75.

- [36] Moskaluk-Grochowicz A., Wolniak R., Ryzyko związane z wykorzystaniem nanocząstek w kosmetykach, *Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej*, 2014, seria Organizacja i Zarządzanie, 71, Gliwice 2014, s. 231–242.
- [37] Sikora M., Konserwanty w kosmetyce, *Chemical Review*, 2005, 2, s. 26–35.
- [38] Lamer-Zarawska E., Chwała C., Gwardys A., Rośliny w kosmetyce i kosmetologii przeciwstarzeniowej, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
- [39] Adaszyńska M., Swarcewicz M., Olejki eteryczne jako substancje aktywne lub konserwanty w kosmetykach, *Wiadomości Chemiczne*, 2012, 66, 1–2, s. 139–158.
- [40] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczące produktów kosmetycznych.