Kozmetički proizvodi protiv starenja kože

Zadravec, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:015593

Rights / Prava: In copyright

Download date / Datum preuzimanja: 2020-10-01

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb - Diplomski radovi Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Anamarija Zadravec

Kozmetički proizvodi protiv starenja kože

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.
Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Kozmetologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama koji su me podržavali i bili uz mene za vrijeme studija i pisanja diplomskog rada.

Najveće hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom studiranja te što su uvijek u svemu uz mene.
SADRŽAJ

1. UVOD ................................................................................................................................. 1
   1.1. ULOGA KOŽE .............................................................................................................. 1
   1.2. GRAĐA KOŽE ............................................................................................................ 1
       1.2.1. EPIDERMIS .......................................................................................................... 2
       1.2.2. DERMIS ................................................................................................................ 2
       1.2.3. HIPODERMIS ........................................................................................................ 2
   1.3. KARAKTERISTIKE MLADE KOŽE .............................................................................. 3
   1.4. STARENJE KOŽE ....................................................................................................... 4
       1.4.1. ZNAKOVI STARENJA KOŽE .............................................................................. 4
       1.4.2. TIPOVI STARENJA KOŽE .................................................................................. 5
           1.4.2.1. Intrinzično starenje – genetski i hormonski utjecaj ..................................... 5
           1.4.2.2. Ekstrinzično starenje – fotostarenje ............................................................... 7
   1.5. METODE DETEKCIJE ZNAKOVA STARENJA KOŽE .............................................. 10
       1.5.1. REFLEKTIRAJUĆA KONFOKALNA MIKROSKOPIJA (RCM) ...................... 10

2. OBRAZLOŢENJE TEME ........................................................................................................ 12

3. MATERIJALI I METODE ................................................................................................... 13

4. REZULTATI I RASPRAVA .................................................................................................. 14
   4.1. STRATEGIJE PROTIV STARENJA KOŽE I PREVENCIJA ...................................... 14
       4.1.1. SISTEMSKI PRIPRAVCI PROTIV STARENJA KOŽE ......................................... 16
       4.1.2. INVAZIVNI TRETMANI PROTIV STARENJA KOŽE ............................................ 17
   4.2. KOZMECEUTICI – TEMELJNE ZNAĈAJKE I POSEBNOSTI ..................................... 18
       4.2.1. RAZLIKE IZMEĐU KOZMECEUTIKA I LIJEKOVA ............................................ 19
           4.2.1.1. Ispitivanja sigurnosti ..................................................................................... 19
           4.2.1.2. Postupak oznaĉavanja ................................................................................... 20
           4.2.1.3. Ispitivanja uĉinkovitosti ............................................................................... 20
           4.2.1.4. Usporedba trajanja razvojnog puta i troškova ............................................. 20
       4.2.2. ZAKONSKI PROPISI ZA TVARI U KOZMETIĈKIM PROIZVODIMA ............. 20
   4.3. TOPIKALNI KOZMETIĈKI PROIZVODI PROTIV STARENJA KOŽE .................... 21
       4.3.1. VRSTE I TEHNOLOŠKI OBLICI PRIPRAVAKA PROTIV STARENJA .... 21
           4.3.1.1. Pripravci za čišćenje i pilingi ...................................................................... 21
           4.3.1.2. Dnevna i noćna njega kože ........................................................................... 22
           4.3.1.3. Pripravci za zaštitu od sunca - fotozaštita ................................................... 22
1. UVOD

1.1. ULOGA KOŢE

Koţa (*integumentum commune*) je organ koji prekriva površinu tijela te obavlja mnoštvo za ţivot vaţnih funkcija. Njena površina iznosi od oko 1,5 do 2 četvorna metra (m\(^2\)) što ovisi o dobi i tjelesnoj konstituciji, a u žena je nešto veća nego u muškaraca (Keros i sur., 1999). Koţa je najveći organ u tijelu te čini barijeru koja ima ulogu sprijeĉiti gubitak vode, elektrolita i drugih vaţnih tvari iz organizma, a ujedno brani ulazak mikroorganizmima i drugim nepoţeljnim tvarima iz okoliša (Pepić i sur., 2011). Kao posrednik s vanjskim svijetom, koţa obiluje živčanim vlaknima, živčanim završecima i osjetnim tjelescima te štiti tijelo od toplinskih, kemijskih i mehaniĉkih oštećenja, odrţava stalnu tjelesnu temperaturu i tako sudjeluje u termoregulaciji te vrši izmjenu vode i minerala (Keros i sur., 1999).

1.2. GRADA KOŢE

Koţa kao epitelno-vezivni organ je graĊena od razliĉitih staniĉnih struktura. Moţe se podijeliti u četiri glavna dijela: epidermis ili pousmina (pokoţa), dermis ili usmina (prava koţa), adneksi ili izdanci koţe (ţlijezde znojnice i lojnice, mirisne ţlijezde, mlijeĉne ţlijezde, dlake i nokti) te hipodermis ili potkoţno tkivo (Keros i sur., 1999; Pepić i sur., 2011).

Slika 1. Grada koţe (www.medelior.com)
1.2.1. EPIDERMIS

Površinski je sloj kože koji sačinjava mnogoslojni pločasti epitel podijeljen u pet slojeva: bazalni (stratum basale), nazubljeni (stratum spinosum), zrnasti (stratum granulosum), svjetli (stratum lucidum) te površinski oroženi sloj (stratum corneum). Stratum corneum čini glavnu barijeru između tijela i vanjskih utjecaja te je ključan za održavanje optimalne tjelesne hidratacije. Čak 90-95% epidermalnih stanica čine keratinociti, dok su u manjem postotku prisutne Langerhansove stanice (2%), melanociti (3%) i Merkelove stanice (0,5%). U bazalnom su sloju prisutna pigmentna zmca, melanin, koja određuju kože. Epidermis je povezan s dermisom preko epidermokutane veze (Keros i sur., 1999; Tobin, 2017).

1.2.2. DERMIS

Dermis je sloj pretežito sačinjen od vezivnog tkiva (kolagenskih i elastinskih vlakana) što koži daje elastičnost i čvrstoću tako juštiteći od ozljeda. Ujedno sadrži i žlijezde znojnice i lojnice, kao i krvne žile te žive sa razliku od epidermisa. Sastoji se od dva dijela: površinskog bradavičastog sloja (stratum papillare) te elastičnog mrežastog sloja (stratum reticulare). Od stanica sadrži fibroblaste, limfocite i makrofage. Glavna mu je uloga podupirati epidermis i opskrbljavati ga hranjivim tvarima, a veže sa na potkožno tkivo, sloj masnog tkiva (Keros i sur., 1999; Pepić i sur., 2011; Tobin, 2017).

1.2.3. HIPODERMIS

1.3. KARAKTERISTIKE MLADE KOŽE

Mladu kožu karakterizira glatkoća, velika elastičnost, veliki postotak hidratacije te općenito velika otpornost na različite vanjske utjecaje poput hladnoće, vjetra te sunčevog zračenja što se ne odnosi na dječju kožu, naročito u najranijoj životnoj dobi kada je ona najosjetljivija na sunčeva UV zračenje. Površinski i dublji slojevi mlade kože sadrže veliki postotak masnog tkiva koje je jednoliko raspodijeljeno (Ramos-e-Silva i sur., 2013), a također su prisutne i značajne količine kolagen, elastina te glikozaminoglikana u dermisu. Promatramo li zdravu mladu kožu pod mikroskopom, uočava se višeslojni epidermis. Stratum corneum se doima kao visoko refrakcijska površina okružena tamnim kožnim brazdama. Korneociti su veliki dosežući veličinu otprilike od 10 do 30 µm i poligonalnog su oblika. Stratum granulosum se sastoji od poligonalnih keratinocita (KC), koji se kohezivno okupljaju tvoereći uzorak nalik pčelinjem saću, a sve se to zbiva u zrnatoj citoplazmi koja je takva zbog prisutnosti brojnih organela (slika 2) (Longo, 2016).

**Slika 2.** (A) Epidermis kod mladih osoba pokazuje romboidni uzorak kožnih nabora (strelice); (B) Uobičajeni uzorak pčelinjeg saća s KC koji su poligonalni i sa svjetlim staničnim konturama (Longo, 2016)

U uravnoteženu kompoziciju i raspodjelu stanica unutar mlade kože ulaze i melanociti bazalne membrane, fibroblasti i kolagenska vlakna dermis te različite komponente izvanstaničnog matriksa (Wlaschek i sur., 2001; slika 3).
1.4. STARENJE KOŽE

Starenje je sastavni dio života svih organizama i kao takav podrazumijeva neodgodiv proces s kojim se suočavaju svi ljudi. Zahvaljujući medicinskim istraživanjima i unapređenju tehnologije, živimo značajno duže i zdravije u svakoj životnoj dobi za razliku od prijašnjih generacija. Prema statističkim podacima, 1946. godine životni vijek je bio 65 godina, dok je danas porastao na 80 godina s time da je oko 36% populacije starije od 65 godina i procjenjuje se da će čak 25% istih doživjeti preko 95 godina. Za razliku od unutarnjih organa, koža kao najveći i najuočljiviji ljudski organ prva pokazuje znakove prolaznosti vremena s posljedičnim utjecajem na društveni, medicinski i psihološki život svakog pojedinca (Burke, 2017; Longo, 2016).

S ulaskom u treće desetljeće života koža se počinje mijenjati te prvenstveno utjecaj okoliša, ali i brojni drugi faktori, uzročnici su krajnjeg izgleda kože kojeg osoba stječe u starjoj životnoj dobi. Dakle, starenje kože može se definirati kao kompleksan i multifaktorijski biološki proces uzrokovan kombinacijom endogenih ili intrinzičnih faktora te egzogenih ili ekstrinzičnih faktora (Sjerobabški-Masnec i Šitum, 2010; Ganceviciene i sur., 2012).

1.4.1. ZNAKOVI STARENJA KOŽE

Iako su neizbježne i među prvim uočljivim karakteristikama starenja pojava sijede kose te u muškaraca, ali i nekih žena, postepeni gubitak kose, pojava bora na koži je jedan od prvih
znakova da se počela mijenjati struktura, a time i funkcija kože. Staračka koža gubi elastičnost, hrapava je, naborana s hiperpigmentiranim i depigmentiranim staračkim mrljama te proširenim kapilarama. Hiperpigmentirane mrlje ili lentigines, poznatije još kao staračke mrlje, javljaju se nakon 40. godine u oba spola primarno izlaganjem suncu i to posebno na vanjskoj strani šaka i na licu. Hidriranost kože se značajno smanjuje te ona postaje izrazito suha i žućkaste je boje. Koža je stanjena i providna s vidljivim krvnim žilama (Čajkovac, 2005; Pepić i sur., 2011). Promjene se uočavaju i u slojevima kože, naročito lica, što se očituje u stvaranju izraženih ekspresijskih linija. Reducira se stvaranje dermalnih mastocita, fibroblasta, produkacija kolagena je značajno smanjena, a epidermokutana veza, koja u mladoj koži prati valovitu papilarnu liniju, sada postaje sve ravnija i time se mijenjaju njezina svojstva. Ipak, izravanje prethodno valovitog epidermisa i njegovo stanjivanje je najznačajnija promjena najvjerojatnije uzrokovana smanjenom opskrbom hranjivim tvarima od strane dermisa (Tobin, 2017).

1.4.2. TIPOVI STARENJA KOŢE

Na starenje kože na različit način mogu utjecati genetski, vanjski i hormonski čimbenici. Endogeni ili intrinzični faktori poput genetike, staničnog metabolizma, hormona i ostalih metaboličkih procesa uzrokuju intrinzično starenje dok egzogeni ili ekstrinzični faktori, kao što su kronično izlaganje sunčevom zračenju, zagađenje okoliša, ionizirajuće zračenje, kemikalije i toksini, su podloga za tzv. ekstrinzično starenje (Ganceviciene i sur., 2012; Pepić i sur., 2011).

1.4.2.1. Intrinzično starenje – genetski i hormonski utjecaj

Starenje uzrokovano genima koje naslijeđujemo i hormonskim statusom te koje se razvija prolaskom vremena je intrinzično ili kronološko starenje te predstavlja kontinuirani proces koji normalno započinje u srednjim dvadesetima. Intrinzično starenje kože teče neprimjetno sporo te se različito manifestira među različitim populacijama, pripadnicima istog etničkog podrijetla, ali i na različitim dijelovima iste osobe.

Unutar kože, produkacija kolagena se usporava, a elastin sadrži manje elastičnih opruga. Obnavljanje mrtvih stanica kože novima više nije tako brzo kao u mladosti. Ipak, tipični znakovi intrinzičnog starenja, poput izraženih bora, tanke i providne kože, gubitka masnog tkiva, opuštenosti i suhoće kože te nemogućnosti znojenja u svrhu hlađenja tijela, su vidljivi tek u značajno starijoj životnoj dobi. Nadalje, smanjuje se postotak masnog tkiva te se ono preraspodjeljuje s područja lica na dijelove tijela kao što su grudi, ruke i to naročito
nadlaktični dio, struk i abdominalni dio, bedra i gluteus (Sjebabsci-Masnc i Šitum, 2010; Tobin, 2017).

Kao važan dio nasljeđivanja gena, telomere, male DNA sekvence prisutne na krajevima kromosoma, smatraju se vrlo bitnim faktorima intrinzičnog starenja. Uloga ovih struktura, u uvjetima u kojima su netaknute, je produljivanje života stanica. Međutim, starenjem i ponavljanim replikacijama dolazi do skraćivanja telomera te kada one jednom postignu kritično kratku dužinu, stanice permanentno ulaze u stanje u kojem se više ne mogu dijeliti. Skraćivanje telomera moguće je popraviti telomerazama što bi zakočilo proces starenja, no to bi posljedično moglo dovesti do karcinogeneze. Ipak, potrebna su još dodatna istraživanja ove teorije u budućnosti (Gilchrest, 2013; Ramos-e-Silva i sur., 2013). Osim skraćivanja telomera, oštećenje mitohondrijske DNA i povećana produkcija reaktivnih kisikovih spojeva također igraju veliku ulogu u procesu intrinzičnog starenja, a rezultiraju akumulacijom starih stanica koje više nisu sposobne za proliferaciju i koje pokazuju izmijenjeni sintetički fenotip te stoga mogu dovesti do patološkog remodeliranja ekstracelularnog matriksa (Naylor i sur., 2011).

Poznato je da starenjem dolazi do progresivnog smanjenja sinteze hormona u organizmu što uzrokuje različite metaboličke i fiziološke promjene. Smanjuje se razina hormona rasta (GH), inzulinu sličnog faktora rasta-1 (IGF-1), melatonina, TSH, T3, dehidroepiandrosterona (DHEA), estrogena i progesterona. Glavna razdoblja hormonskog deficita u ljudi su menopauza i andropauza, a moguća je i djelomična androgena deficijencija u muškaraca koji stare (Ganceviciene i sur., 2012). Najveće količine estrogena kod zdravih žena fertilne dobi izlučuju se putem jajnika, no stvaraju se i u perifernim tkivima, poput kože, uz pomoć aromataze. Izlučuje se od 25 do 100 mg estrogena dnevno (Pepić i sur., 2011). Budući da estrogeni djeluju na sintezu kolagena putem fibroblasta, potiču ekspresiju nekolicine glikozaminoglikan (GAG) i proteoglikana (PG) te time dovode do povećanog stvaranja hijaluronske kiseline i zadržavanja vode, smanjenjem razine estrogena tijekom menopauze i post-menopauze na 5 do 10 mg dnevno, smanjuje se i ekspresija GAG i PG u intrinzički ostarjeloj koži žena. Jedna studija je pokazala da se tijekom dvojednog apliciranja 0,01%-tnog topikalnog 17-β-estradiola povećala ekspresija hijaluronske kiseline, heparin sulfata, biglikana i perlekana u ostarjeloj ženskoj koži u predjelu gluteusa (slika 4) (Lee i sur., 2016; Pepić i sur., 2011).
1.4.2.2. Ekstrinzično starenje – fotostarenje

Pojava starenja se primarno pogoršava utjecajem okoliša, no srećom, nedavna otkrića vezana uz molekularne mehanizme koji se pritom odvijaju, pokazala su da se djelovanje ovih čimbenika lako može prevenirati i njihovi učinci na vrijeme liječiti (Burke, 2017). Ekstrinzično ili preuranjeno starenje je za razliku od intrinzičnog starenja uzrokovano vanjskim, okolišnim čimbenicima kao što su pretjerano izlaganje sunčevom zračenju, gravitacija, zagađivači okoliša (ozon, smog), neki lijekovi, pušenje, konzumacija alkohola, ponavljane facijalne ekspresije, isti položaj spavanja, dijeta itd. (Ramos-e-Silva i sur., 2013; Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010).

Smanjenjem elastičnosti kože u srednjoj životnoj dobi, učinci gravitacije značajno dolaze do izražaja: vrh nosa počinje opadati, uši se produžuju, gornja usna se gubi dok donja postaje sve izraženija. Ponavljanjem istih izraza lica tijekom godina dolazi do stvaranja bora i to tako što se upotrebom mišića lica stvaraju utorki u koži koji se starenjem i gubitkom elastičnosti ne gube nego zaostaju trajno urezani. Također, dugogodišnje spavanje s držanjem lica u istom položaju potencira stvaranje bora koje nakon određene dobi više ne nestaju s lica (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010).

Ozon, O₃, jedan od najtoksičnijih zagađivača okoliša, koji nastaje interakcijom dušikovih oksida (NOₓ) i hlapljivih organskih spojeva (npr. policikličkih aromatskih ugljikovodika) s UV-om, u reakciji s nezasićenim lipidima s površine kože proizvodi reaktivne kisikove spojeve i tako dovodi do kaskade staničnih stres reakcija u dubljin staničnim slojevima kože i time do upalnih procesa i ubrzanog starenja (Burke, 2017). Studija koju su proveli Hüls i
Suradnici 2016. godine pokazala je povezanost između izmjerenih koncentracija dušikovog dioksida \((\text{NO}_2)\) iz okoliša i srednjeg geometrijskog broja mrlja na koži (lentigo mrlja) u dvije različite populacije, jedne iz Njemačke, druge iz Kine. Uočeno je da se porast koncentracije \(\text{NO}_2\) od 10 mg/m\(^3\) povezuje s čak 24-25\% više kožnih mrlja na obrazima lica (Chang, 2016).

Nadalje, još davne 1969. godine je Harry Daniell došao do spoznaje da pušači izgledaju starije od nepušača te je veza između pušenja i naboranosti kože dokazana u nekoliko epidemioloških studija, a koje su pokazale da muškarci imaju čak 2,3 puta više bora, a žene 3,1 puta više (Burke, 2017). Pušenje smanjuje opskrbu kožnog tkiva hranjivim tvarima te dovodi do smanjenja kolagenskih i elastinskih vlakana u dermisu i plućima. Također može uzrokovati porast displazije keratinocita i hrapavosti kože (Ramos-e-Silva i sur., 2013).

52-godišnji pušač 57-godišnji nepušač

**Slika 5.** Periorbitalne bore kod pušača i nepušača (Burke, 2017)

Ipak, glavnim uzročnikom ubrzanog, ekstrinzičnog starenja smatra se dugotrajna, nezaštićena izloženost suncu te se stoga još i naziva fotostarenje (Tobin, 2017). Za razliku od zadobivanja opeklina ili tamnjenja sunčanjem, koja se manifestiraju kroz sate i dane provedene na suncu, za fotostarenje kože su potrebna desetljeća izlaganja UV zračenju (Gilchrest, 2013). Fotostarenje, dakle, primarno ovisi o stupnju izloženosti sunčevom zračenju i pigmentu kože te će stoga pojedinci, koji imaju životni stil na otvorenom, koji žive u osunčanim klimatskim područjima i koji su slabije pigmentirani, doživjeti najveći stupanj fotostarenja (Sjerobabški-Masnec i Šitum, 2010). No međutim, pripadnici svih fototipova kože, koji se prema Fitzpatricku klasificiraju od I-VI (rangirano od "uvijek izgori do nikad ne potamni"), mogu razviti fotostarenje. Tipične značajke fotostarenja su snažno povezane s tipovima kože te se izgled foto-oštećene kože razlikuje kod tipova kože I-II (crvena kosa, pjegice, lako izgore) i tipova kože III-IV (tamnija koža, lakše potamne). Tipovi I-II prvo pokazuju atrofične promjene s manje bora i fokalnu depigmentaciju te displastične promjene poput aktinične keratoze i epidermalnih malignih bolesti, dok tipovi III-IV razvijaju...
hipertrofične reakcije uz pojavu dubokih bora, grubosti kože i lentiga. Izlaganje sunčevom zračenju najviše pogoda područje lica, vrata, šaka i u nešto manjoj mjeri noge i ruke (Gilchrest, 2013; Tobin, 2017).

Prije otprilike 25 godina uočeno je da osim visoko energetskih UVB zraka valne duljine 315-280 nm, koje čine svega 5% UV zračenja koje dopire do Zemljine površine, kožu direktno mogu oštetiti i nisko energetske UVA zrake valne duljine 400-315 nm, a koje čine više od 95% ukupnog zračenja koje pristije na Zemlju (Burke, 2017; Gilchrest, 2013). Visoko prodorne UVA zrake mogu oštetiti vezivna tkiva u dermisu te povećavaju rizik za pojavu raka kože dok UVB zrake dopiru samo do epidermisa i mogu uzrokovati pojavu opeklina, tamnjenje kože i fotokarcinogenezu te su glavni uzrok za direktno oštećenje DNA i tako induciraju upalne reakcije i imunosupresiju. Ipak, UVA zrake, zbog činjenice da zauzimaju značajno veći postotak ukupnog UV zračenja i da prodire dublje i u područje epidermisa i dermisa, primarno su zaslužne za fotostarenje kože (Tobin, 2017).

Oksidativni stres, odnosno fotooksidativna oštećenja na staničnim i izvanstaničnim razinama koja inducira UV zračenje, smatraju se osnovnim mehanizmom fotostarenja. Nastaju reaktivni kisikovi spojevi (ROS) tj. slobodni radikali, atomi ili molekule s nesparenim elektronom kao što su superoksidni anion, peroksis radikal i hidroksil radikal. Oni oštećuju enzimatski (glutation peroksidaza, glutation reduktaza, katalaza, ekstracelularna superoksid dismutaza) i neenzimatski antioksidativni obrambeni sustav kože, modificiraju proteine i lipide, a ujedno aktiviraju različite signalne puteve unutar stanica koji su povezani s rastom, diferencijacijom i degeneracijom vezivnog tkiva kože (Amer i Maged, 2009; Pepić, 2003). Promjene na molekularnoj i staničnoj razini uzrokovane fotostarenjem, okidać su brze i dinamične pojave kožnih poremećaja za razliku od intrinzičnog starenja kod kojeg se sve odvija vrlo sporo (Ramos-e-Silva i sur., 2013). Epidermis podliježe hipertrofiji i postaje akantotičan, a stratum corneum se stanjuje i dolazi do progresivne displazije sa staničnom atipijom i anaplastijom (Sjerobabski-Masnc i Šitum, 2010).

Kod izrazito foto-ostarjele kože, osim vlaknastog kolagen I (kojeg proizvode fibroblasti) i kolagen III unutar dermisa, gube se također i usidrena vlakna kolagen VII u epidermokutanoj vezi. Nadalje, količina GAG dermisa, konkretno hijaluronske kiseline i kondroitin sulfata, se povećava i preraspodjeljuje i udružuje s elastičnom mrežom vlakana, koja je kod slabe i akutno foto-ostarjele kože drukčije preoblikovana. Ovom preraspodjeljom oni postaju nedostupni kao izvor hidratacije kože. Retikularni dermis izrazito foto-ostetene kože karakteriziran je prisutnošću obilnih, naizgled dezorganiziranih elastičnih vlaknastih proteina poput tropoelastina, fibrilina-1, fibulina 2 i 5 i drugih (Naylor i sur., 2011). Sve ove
navedene promjene u epidermisu i dermisu uzrokuju različite karakteristike foto-ostarjelih kože kao što su: hrapave bore, gruba tekstura kože, blijedilo sa išaranom pigmentacijom, gubitak elastičnosti i izrazita suhoća kože (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010).

1.5. METODE DETEKCIJE ZNAKOVA STARENJA KOŽE

Poznato je da je starenje usko povezano s različitim kožnim i tjelesnim poremećajima uključujući degenerativne poremećaje, rak kože te benigne i maligne neoplazme. Upravo je stoga paradigma "uspješnog starenja" usredotočena na zdravlje i aktivno sudjelovanje u životu te se protivi tradicionalnom poimanju starenja kao perioda bolesti. Nužno je, dakle, detektirati rane znakove starenja kože i to još dok se proces može zaustaviti ili barem minimizirati znakove starenja na koži, licu i tijelu (Gancevićiene i sur., 2012; Longo, 2016).

Nekoliko bioinženjerskih metoda predloženo za opsežnu i neinvazivnu procjenu znakova starenja u svom ranom stadiju razvoja: snimanje kapaciteta kože tzv. SkinChip® koji daje uvid u teksturu površine kože i stupanj hidratacije, evaporimetrija za mjerenje transepidermalnog gubitka vode (TEWL – transepidermal water loss), optička profilometrija za mjerenje dubine bore i hrapavosti kože, kolorimetrija za procjenu ujednačenosti pigmentacije, mjerenje parametara elastičnosti pomoću aparata Cutometer, konfokalna mikroskopija i druge (Tran i sur., 2015; Verschoore i Nielsen, 2017). Među najznačajnijim se ističe reflektirajuća konfokalna mikroskopija za rano otkrivanje starenja kože, ali i za praćenje terapije.

1.5.1. REFLEKTIRAJUĆA KONFOKALNA MIKROSKOPIJA (RCM)

Reflektirajuću konfokalnu mikroskopiju je razvio Minsky 1957. godine i do danas je ova tehnika stekla veliku popularnost među znanstvenicima jer je potpuno neinvazivna metoda kojom se dobiva optički prikaz citoloških i strukturalnih komponenti kože s dobrim kontrastom i visokom rezolucijom (Longo, 2016).

Instrument je konfokalni mikroskop koji se sastoji od izvora svjetla, kondenzora, optičkih leća i detektora. Strukture koje se doimarefflektirajuće sadrže komponente s visoko refraktornim indeksom koji se može usporediti s okolnim strukturama i veličinom je sličan valnoj duljini svjetlosti. Te reflektirajuće kožne komponente su melanin, kolagen, keratin i drugi elementi poput citoplazmatskih organela. Noviji na tržištu, ručni konfokalni mikroskop, koji je puno manji i fleksibilniji uređaj od izvornog, koristan je za proučavanje teško dostupnih područja kože (kožnih nabora, ušiju itd.). Sadrži dio za kontrolu laserske snage, dubine snimanja i hvatanja slike, no nema mogućnost skeniranja većeg vidnog polja (Longo, 2016).
Promatrano pod mikroskopom, keratinociti unutar epidermisa stare kože su različitog oblika, staničnih obrisa i arhitekture što dovodi do tvorbe nepravilnog uzorka pčelinjeg saća (slika 6) (Longo, 2016).

Slika 6. (A) Keratinociti koji tvoře nepravilni uzorak pčelinjeg saća; (B) Policikličke konture detektirane u odsutnosti klinički vidljivog lentiga (Longo, 2016)

Na razini dermisa, RCM omogućava uvid u kolagenska i elastinska vlakna koja se mogu pratiti kroz različite stupnjeve degeneracije tijekom vremena. Kada se promatraju pod mikroskopom, kolagen i elastin, tanka umrežena vlakna kakva nalazimo u mladoj koži, su progresivno zamijenjena gustim, grubim i udruženim amorfnim vlaknima u starijih (slika 7) (Longo, 2016).

Slika 7. (A) Stara koža s grubim kolagenom s debelim vlaknima (strelica) koja se presijecaju oko folikula dlake (zvjezdice); (B) U koži oštećenoj sunčevim zračenjem ili u starijih od 80 godina kolagen više nije vidljiv (Longo, 2016)
2. OBRAZLOŽENJE TEME

Razvojem tehnologije, medicine i farmaceutske industrije životni vijek se znatno produljio unazad nekoliko desetljeća, a s tom spoznajom sve više raste želja za što dužim trajanjem mladenačkog izgleda, odnosno "vječnom" mladosti. Također, sve je veći medijski pritisak na postizanju mladog i lijepog izgleda kao imperativ za uklapanje u moderno društvo. Osim iz estetskih razloga, potreba za kozmetičkim proizvodima protiv starenja u svrhu ublažavanja ili potpunog uklanjanja znakova starenja, nužna je i zbog mogućih kožnih oboljenja koja mogu biti uzrokovana činiteljima preuranjenog starenja, posebno dugotrajnom izloženosti sunčevom zračenju i zagađivačima okoliša.

Zbog navedenih estetskih i potencijalno po zdravlje opasnih razloga, u porastu je unapređenje i broj kozmetičkih proizvoda za pomlađivanje, tretmana i tehnika za uklanjanje bora, postizanje glatkoće kože, ujednačavanje pigmentacije, posvjetljanje staračkih mrlja itd. Stoga će ovaj diplomski rad dati detaljan prikaz metoda detektiranja znakova starenja, prevencija fotostarenja primjenom pripravaka s UV zaštitom, mehanizama djelovanja aktivnih tvari u kozmetičkim proizvodima za zaštitu i obnavljanje kože koja je bila pod utjecajem intrinzičnog ili ekstrinzičnog starenja. Nadalje, biti će objašnjena temeljna razlika između kozmeceutika i lijekova jer njihovi korisnici često i dalje smatraju da su kontrolirani i ispitivani na jednako striktan način.

Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti i navesti primjere najčešće primijenjivanih i trenutno najučinkovitijih kozmetičkih proizvoda protiv starenja kože i njihovih aktivnih tvari te njihove prednosti i eventualne nedostatke, a koji su dostupni u slobodnoj prodaji u ljekarnama, biljnim drogerijama i drugim specijaliziranim prodavaonicama.
3. MATERIJALI I METODE

Pri pretraživanju literature korištene su online baze podataka. Pretražene su bibliografska baza podataka (PubMed) i baza podataka s cjelovitim tekston (Science Direct).

Literatura je pretražena prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pri pretraživanju literature traženi su odgovori na specifična pitanja vezana za problematiku ovoga diplomskog rada. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga diplomskog rada.

Relevantni članci proučavani su analitično i kritično, a vezano uz: definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir eksperimentalnih metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, koji su prikazani ovim diplomskim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike, koja sastavni su dio ovoga diplomskog rada.
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. STRATEGIJE PROTIV STARENJA KOŽE I PREVENCIJA

Zbog činjenice da su zdravlje i ljepota kože jedni od principijalnih faktora koji prezentiraju cjelokupnu "dobrobit" i "zdravlje" kod ljudi, posljednjih desetljeća, a naročito zadnjih godina, razvijaju se različite metode i pristupi koje objedinjuje izraz "anti-age" što znači "namijenjen za smanjenje ili sprječavanje nastanka bora i pomlađivanje kože" (www.eau-thermale-avene.com.hr), kako s estetskog aspekta tako i u svrhu bržeg zaciceljivanja rana i liječenja kožnih bolesti. U suvremenom društvu raste nezasitan apetit za rješenjima koja bi osigurala "vječnu mladost" i koja bi barem nakratko vratila vrijeme unazad i ubrzala stanični ciklus što je potaknulo kozmetičku industriju na pomnija istraživanja (Ganceviciene i sur., 2012; Ramos-e-Silva i sur., 2013).

Tri primarne strukturne komponente dermisa, kolagen, elastin i glikozaminoglikan (GAG), glavna su meta većine istraživanja u svrhu razvoja kozmetičkih proizvoda protiv starenja, od različitih krema protiv bora sve do raznovrsnih filera. Značajan gubitak fibrilina, kao i smanjena produkcija kolagena, najzaslužniji su za pojavu bora oslabljujući vezu između dermisa i epidermisa u ekstrinzički ostjarjeloj koži te je poznato da se ukupan sadržaj kolagena po jedinici površine kože smanjuje za otprilike 1% godišnje. Stoga je glavna zadaća brojnih kozmetičkih tretmana i proizvoda povećati brzinu sinteze i ukupnu količinu kolagena tipa I u dermisu kako bi se reduciralo nabiranje kože (Ganceviciene i sur., 2012; Gilchrest, 2013). Nadalje, koža koja je kronično bila izložena sunčevom zračenju, u starosti pokazuje znakove solarne elastoze. Radi se o tipičnom oštećenju kože uzrokovanom sunčanjem (www.vasezdravlje.com) prilikom kojeg dolazi do akumulacije djelomično razgrađenih elastinskih vlakana u gornjem dermisu (Gilchrest, 2013).

S ciljem postizanja zdravijeg starenja, liječenja ili prevencije kožnih poremećaja, posebice raka kože, ali i odgađanja starenja kože, primijenjuju se preventivna mjerenja, kozmetološke strategije, lokalna i sistemska terapija, različiti instrumenti i invazivni postupci. Glavni pokretač bilo koje metode u borbi protiv starenja kože je postizanje zdrave, glatke, transparentne i elastične kože bez nedostataka. Fokus se stavlja na razumijevanje želja i zahtjeva svakog pacijenta i potom usmjeravanje na najprikladniji tretman koji će dati najviše zadovoljavanačke rezultate, prethodno uzimajući u obzir pacijentovu dob, eventualne prijašnje zahvate i operacije, opći zdravstveni status, tip kože, stil života i brojne druge faktore (Ganceviciene i sur., 2012).
Na temelju navedenih spoznaja, Rabe i suradnici su 2006. godine predložili program strategija (tablica 1) za prevenciju i liječenje starenja kože:

1. Prva strategija uključuje prevenciju fotostarenja kože uz upotrebu proizvoda za sunčanje sa širokim spektrom kemijskih i fizikalnih filtera, ali i razvijanje svijesti kod pacijenata o štetnosti sunčevog izračenja prilikom izlaganja bez adekvatne zaštite.

2. Druga strategija podrazumijeva primjenu formulacija s aktivnim tvarima poput retinoida, hidroksilnih kiselina, antioksidansa, estrogena, faktora rasta i drugih s ciljem odgode ili eventualnog smanjivanja već prisutnih znakova starenja.

3. Treća strategija je primjenjiva kada je prisutan već ozbiljniji stadij starenja kože i koji zahtijeva invazivnije postupke kao što su kemijski pilinzi s većim udjelom kiselina, laserski tretmani, injektiranje filera, Botoxa itd (Ramos-e-Silva i sur., 2013).

Tablica 1. Anti-age strategije (Ganceviciene i sur., 2012)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kozmetička njega</th>
<th>Topikalni agensi</th>
<th>Invazivni tretmani</th>
<th>Sistemske agensi</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dnevna njega kože</td>
<td>Antioksidansi</td>
<td>Kemijski pilinzi</td>
<td>Hormonska nadomjestna terapija (HNT)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zaštita od sunca</td>
<td>Stanični regulatori</td>
<td>Intenzivna pulsna svjetlost (IPL)</td>
<td>Antioksidansi</td>
</tr>
<tr>
<td>Neinvazivni estetski tretmani</td>
<td></td>
<td>Lasersko foto-pomlačivanje</td>
<td>Pušenje</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Radiofrekvencija (RF)</td>
<td>Zagadećenje</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Injektiranje dermalnih filera</td>
<td>Sunčev UV-zračenje</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Prevencija i korekcija bora</td>
<td>Stres</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Izbjegavanje egzogenih faktora starenja, napuštanje loših životnih navika

| Zdrava prehrana, suplementacija dodataka prehrani | Pušenje |
| Tjelesna aktivnost | Zagadećenje |
| Sunčev UV-zračenje | Stres |

Stjecanje zdravih i boljih životnih navika
4.1.1. SISTEMSKI PRIPRAVCI PROTIV STARENJA KOŽE

Uz topikalne kozmetičke proizvode, koji zauzimaju apsolutno prvo mjesto među proizvodima za uklanjanje znakova starenja, svakako valja spomenuti i sistemsu primjenu pripravaca koji svojim svojstvima dodatno doprinose učinku topikalnih proizvoda i mogu se primijeniti za prevenciju štetnih učinaka UV-zračenja, te kao rezultat toga, fotostarenja. Takav sistemski učinak prvenstveno imaju antioksidansi, a sve više novijih studija je pokazalo da i hormonska nadomjestna terapija (HNT) ima pozitivne učinke na strukturne komponente kože koje su se količinski drastično smanjile tijekom perioda menopauze i postmenopauze.

Odavno je poznato i brojne studije su dosada pokazale da je moguće odgoditi starenje kože primjenom različitih i na tržištu dostupnih dodataka prehrani. Radi se o antioksidativnim dodacima prehrani čiji učinci i podjela su prikazani u tablici 2. Ipak, poznato je da je često nužna njihova međusobna kombinacija za postizanje željenog efekta ili da njihova samostalna primjena bez upotrebe lokalnih pripravaca nije dovoljna (Amer i sur., 2009; Burke, 2017).

**Tablica 2.** Podjela i mehanizmi djelovanja sistemskih antioksidansa (Ganceviciene i sur., 2012)

<table>
<thead>
<tr>
<th>NAJČEŠĆI ANTIOKSIDANSI U DODACIMA PREHRANE</th>
<th>MEHANIZMI DJELOVANJA ANTIOKSIDANSA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Vitamin C</td>
<td>Izravna neutralizacija slobodnih radikala</td>
</tr>
<tr>
<td>Vitamin E</td>
<td>Redukcija koncentracije peroksida i popravak oksidiranih membrana</td>
</tr>
<tr>
<td>Karotenoidi</td>
<td>Smanjenje produkcije ROS</td>
</tr>
<tr>
<td>Elementi u tragovima:</td>
<td>Neutralizacija ROS putem metabolizma lipida</td>
</tr>
<tr>
<td>Selen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bakar</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
U kontekstu HNT kao terapije u borbi protiv znakova starenja i njegovog usporavanja, razne studije su pokazale da se u žena, koje su određeno vrijeme primijenjivale HNT, povećala debljina epidermisa i dermisa, a zapaženo je i povećano stvaranje površinskih lipida epidermisa te povećana obnova hijaluronske kiseline što doprinosi boljoj hidrataciji. Jedno od istraživanja je pokazalo kako nakon šest mjeseci primjene HNT u žena s niskim sadržajem kolagena, HNT na početku djeluje terapijski, a potom i profilaktički dok u žena s manjim gubitkom kolagena djeluje samo profilaktički. Međutim, potrebno je još detaljnije istražiti i procijeniti sigurnost primjene HNT protiv starenja kože zbog niza kontraindikacija, ali i mogućih nuspojava poput povećanog rizika od tromboembolije i karcinoma dojke. Stoga se i dalje najviše preporučuje dati prednost topikalnim estrogenskim pripravcima i fitoestrogenima kao što su izoflavoni dijadzein i najviše ispitivani genistein izoliran iz soje (Pepić i sur., 2011; Ramos-e-Silva, 2013).

4.1.2. INVAZIVNI TRETMANI PROTIV STARENJA KOŽE

Iako su invazivni tretmani često bolni, uključuju vrlo agresivne tvari te oporavak ponekad traje tjednima, u želji za mladenačkim izgledom i prizivnim zaustavljanjem vremena, pomno su razvijani desetljećima, a tehnologija se razvija i dalje. Glavni naglasak se stavlja na obnovu epidermisa u smislu uklanjanja oštećenog i zamjene s tkivom koje sadrži remodelirane kožne slojeve, a ponekad se nastoji i potaknuti formacija novog kolagena. No, ovi tretmani su vrlo skupi i stoga nedostupni širokoj populaciji te su u pravu zbog agresivnosti samih postupaka među posljednjima pri odabiru odgovarajuće strategije protiv starenja. Primjerice, laserski tretmani nude dramatičnije željene rezultate u kraćem vremenskom periodu od kozmetičkih proizvoda, no uz znatno veći trošak i rizik. U tablici 3 prikazani su najčešće izvođeni invazivni tretmani i zahvati s dosad najviše zadovoljnog korisnika te njihovi mehanizmi kojima se prikrivaju znakovi ili privremeno zaustavlja starenje (Ganceviciene i sur., 2012).
**Tablica 3.** Prikaz najčešćih invazivnih zahvata protiv starenja i njihovih glavnih karakteristika (Ganceviciene i sur., 2012)

<table>
<thead>
<tr>
<th>INVAZIVNI TREATMANI PROTIV STARENJA KOŽE</th>
<th>GLAVNE KARAKTERISTIKE TREATMANA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>KEMIJSKI PILINZI</td>
<td>• Postupci koji uzrokuju kemijsku ablaciju kožnih slojeva te kod kojih se nakon upalnih procesa epidermisa i dermisa regeneracijskim mehanizmima postiže ujednačena i čvrsta koža</td>
</tr>
<tr>
<td>IPL, LASERI, RADIOFREKVENCIJA</td>
<td>• Selektivne, toplinom inducirane metode pomlađivanja kože koje uzrokujući denaturalizaciju dermalnog kolagena dovode do posljedičnih reaktivnih sinteza</td>
</tr>
<tr>
<td>INJEKTIRANJE DERMALNIH FILERA</td>
<td>• Injektiranje biokompatibilnih sastojaka poput kolagena, hijaluronske kiseline, kultiviranih humanih fibroblasta ili silikona u ili ispod kože s ciljem povećanja mekog tkiva, hidratacije i stanične aktivnosti</td>
</tr>
<tr>
<td>TERAPIJA POMLAĐIVANJA MATIČNIM STANICAMA (PRP - Platelet-rich plasma)</td>
<td>• Ubrizgavanje matičnih stanica i faktora rasta u kožu iz vlastite krvi radi obnove kože i potkožnog tkiva (<a href="http://www.estetica.hr">www.estetica.hr</a>)</td>
</tr>
<tr>
<td>BOTOX (BTX)</td>
<td>• Postupak injektiranja Botulinum toksina u područje bora i dinamičkih kožnih linija s ciljem usporavanja vidljivog starenja</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**4.2. KOZMECEUTICI – TEMELJNE ZNAČAJKE I POSEBNOSTI**

Kozmetički proizvodi definiraju se kao tvari i pripravci koji se upotrebljavaju za čišćenje, njegu, zaštitu, mirisanje i uljepšavanje vanjskih dijelova ljudskog tijela te čišćenje i njegu zubi i usne šupljine. Deklaracija im je obavezna, a mora sadržavati: naziv i oznaku proizvoda te naziv i zaštitni znak proizvođača, nominalni sadržaj izražen u jedinicama mase ili volumena, rok trajanja, uvjete primjene i eventualna upozorenja, broj proizvodne šarće ili kontrolni broj te za proizvode čiji sastojci se posebno naglašavaju uz naziv je potrebno navesti ime i količinu tih sastojaka u mjernim jedinicama ili postocima (Čajkovac, 2005).
No, dio kozmetičkih proizvoda koji sadržavaju izrazito djelatne tvari poput baktericida, antisebereka, UV-filtera i drugih, dobio je poseban naziv "kozmeceutici" (Čajkovac, 2005). Začetnikom tog izraza smatra se dr. Albert Kligman, a do kojeg je došao na susretu Društva kozmetičkih kemičara 1984. godine i s kojim je htio opisati topikalno primjenjive proizvode koji imaju mogućnost stvarati promjene kožnog statusa, a koji se ne smatraju niti lijekovima niti kozmetikom (Ramos-e-Silva i sur., 2013). Iz razloga što se smatraju hibridnom kategorijom proizvođa između lijekova i kozmetike, nisu regulirani od strane FDA (Food and Drug Administration), već FTC (Federal Trade Commission) samo nadgleda tvrdnje o oglašavanju proizvoda (Brandt i sur., 2011). Prvi kozmeceutik koji je ušao u ovu kategoriju kozmetičkih proizvoda bio je tretinoin koji je zbog svojih nepoželjnih učinaka doveo do razvoja bolje podnošljivih OTC zamjena kao što su retinal, retinil propionat i retinaldehid. Izuzev tretinoina i tazarotena, svi proizvodi iz skupine kozmeceutika su dostupni kao OTC pripravci, ali se ne ubrajaju u lijekove (Draelos, 2009; Newburger, 2009).

4.2.1. RAZLIKE IZMEĐU KOZMECEUTIKA I LIJEKOVA

Uspoređimo li ih s prethodno spomenutim kozmeceuticima i definiramo u kontekstu kože, lijekovi su tvari namijenjene da zacijeljuju, mijenjaju ili štite kožu od abnormalnih ili patoloških stanja. Iako kozmeceutici sadrže aktivne i vrlo snažne tvari koje imaju učinak na biološku funkciju kože te dostavljaju koži hranjive tvari koje su joj potrebne da bi bila zdrava, određeni ne mogu isporučiti učinak u mjeri u kojoj je potreban, iako stoji tvrdnja da ga isporučuju, te općenito niti jedan kozmeceutik ne može ispoljiti farmakološki terapijski učinak kakav imaju lijekovi. Stoga je zakonska regulativa za proizvodnju i stavljanje u promet za lijekove, kod kojih postoji potencijalno veća opasnost od ingestiranih tvari, značajno stroža (Brandt i sur., 2011; Newburger, 2009).

4.2.1.1. Ispitivanja sigurnosti

FDA je odredila da su ispitivanja sigurnosti obvezna za lijekove te uključuju animalna, toksikološka, farmakokinetička, farmakološka i druga ispitivanja dok je za kozmetičke proizvode dovoljna činjenica da je na tisuće tvari namijenjenih za topikalnu primjenu bez točno definiranog postupka ispitivanja jer već postoje dokazi o njihovoj sigurnosti, kao tzv. GRAS supstancije. Moguće je eventualno testiranje na životinjama od strane dobavljača sirovina kako bi se utvrdilo da je nova, dotad nepoznata tvar, sigurna za ljude. Sigurnost biljnih tvari se u pravilu ne ispituje (Draelos, 2009; Newburger, 2009).
4.2.1.2. Postupak označavanja

Lijekovi imaju iznimno kompleksne zahtjeve za označavanje i njihova pakiranja sadrže opsežnu uputu o lijeku s opisom kemijski aktivnih tvari, formulacije, pomoćnih tvari, mehanizma djelovanja, indikacija, kontraindikacija, nuspojava, doziranja itd. S druge strane, za kozmeceutike je označavanje također vrlo bitno, no zahtjevi su daleko manje složeni kako je i navedeno na početku poglavlja o kozmeceuticima (Newburger, 2009).

4.2.1.3. Ispitivanja učinkovitosti

Vrlo je važno da lijekovi produženo definirana i propisana klinička ispitivanja učinkovitosti, a koja su određena specifičnom završnom točkom zavisno o skupini ispitivanog lijeka. Kao što nije posebno reguliran postupak ispitivanja sigurnosti kozmeceutika, tako nije ni za učinkovitost. Poznato je da se ona ispituje na finalnom proizvodu testiranjem na ljudima u istraživačkom laboratoriju ili pod nadzorom dermatologa kako bi se definirali traženi parametri i formirala tvrdnja o kozmetičkom proizvodu (Draelos, 2009; Newburger, 2009).

4.2.1.4. Usporedba trajanja razvojnog puta i troškova

Na samom kraju usporedbe kozmeceutika i lijekova, valja spomenuti kako se značajno razlikuju i utrošeno vrijeme te novac za razvoj. Naime, za razvoj lijekova od laboratorijskih ispitivanja do stavljanja na polici ljekarni prosječno traje od 7 do 15 godina te se utroši oko 800 milijuna dolara. Za kozmeceutik, potrebno vrijeme za razvoj je od 3 do 5 godina te se utroši između 2 i 3 milijuna dolara (Draelos, 2009; Newburger, 2009).

4.2.2. ZAKONSKI PROPISI ZA TVARI U KOZMETIČKIM PROIZVODIMA

U proizvodnom postupku kozmetičkih proizvoda upotrebljava se velik broj tvari prirodnog, polusintetskog ili sintetskog podrijetla te je osnovni zahtjev da nisu štetne za zdravlje korisnika. Stoga je obavezno da proizvođači istih provedu sva potrebna toksikološka ispitivanja, ali i testove irritacije i senzibilizacije. Izbor aktivnih i pomoćnih tvari za izradu kozmetičkih proizvoda mora biti u skladu s "Uredbom (EZ) Europskog Parlamenta i Vijeća od 30. studenoga 2009. o kozmetičkim proizvodima". Posebna komisija Europske Unije izrađuje popis sirovina za kozmetičke pripravke (Inventory of Cosmetic Ingredients, sada sadržava više od 6000 naziva) (Čajkovac, 2005). Unutar Uredbe nalaze se popis dopuštenih bojila (Prilog IV), lista dopuštenih konzervansa (Prilog V), lista dopuštenih UV-filtera (Prilog VI) s parametrima za identifikaciju tvari poput kemijskog naziva, EZ broja, boje, naziva iz...
glosara uobičajenih sastojaka, s uvjetima vezanima uz vrstu proizvoda i dijelove tijela, najveću koncentraciju gotovog pripravka i u posebnoj koloni tekst uvjeta primjene i upozorenja. Uz liste dopuštenih, navedeni su i popis tvari koje kozmetički proizvodi ne smiju sadržavati osim uz navedena ograničenja (Prilog II) te popis tvari koje su zabranjene (Prilog I) (Uredba EZ br. 1223/2009). Navedeni popisi se s vremenom mijenjaju te se tako mogu naći nove tvari među dopuštenima ili se brišu postojeće zbog dokazane štetnosti (Čajkovac, 2005).

4.3. TOPIkalni Kozmetički proizvodi protiv starenja kože

Iz dana u dan raste interes za topikalnim kozmetičkim proizvodima protiv starenja kože te se stoga njihove formulacije, tehnološki oblici i aktivne tvari sve intenzivnije razvijaju u potrazi za što učinkovitijim i dostupnijim pripravcima namijenjenim osobama koje nastoje što duže zadržati mladenački izgled. Njihova velika popularnost proizlazi iz činjenica što su to neinvazivni, nekhirurški oblici tretmana predviđeni za osobnu njegu i upotrebu, a njihove kompleksne formulacije u tehnološkim oblicima koji su vrlo jednostavni za aplikaciju, s nizom aktivnih tvari i tvrdnjama na proizvodu koje jamče svojom dokazanom učinkovitosti željeni krajnji rezultat. Zdrava i funkcionalna barijera kože je od iznimne važnosti u zaštiti kože od dehidracije, penetracije mikroorganizama, alergena, iritansa, ROS-a i zračenja (Ganceviciene i sur., 2012; Rivers, 2008).

4.3.1. VRSTE I TEHNOLOŠKI OBLICI PRIJAVAKA PROTIV STARENJA KOŽE

Najvažniji zadatak kozmetičkih proizvoda protiv starenja kože je spriječiti isušivanje kože, adekvatna njega te zaštitu od štetnosti UV-zračenja. Potrebno ih je primijenjivati od mladosti jer je s ovim proizvodima lakše prevenirati preranu pojavu znakova starenja, nego ukloniti i ublažiti simptome koji su već nastali i prisutni su određeno vrijeme. Na tržištu postoje različite vrste proizvoda koji se različito apliciraju i u različito doba dana, a postoji i niz tehnoloških oblika kako bi svaki korisnik uporabom najprikladnijeg postigao željene rezultate (Čajkovac, 2005).

4.3.1.1. Pripravci za čišćenje i pilinzi

Jedni od kozmetičkih proizvoda za prijevremeno ostarjelu kožu, kao i za kožu koja ima znakove intrinzičkog starenja, su različita sredstva za čišćenje kao dio svakodnevnog kozmetičke rutine poput emulgiranih losiona, hidrofilnih ulja, uljnih kupki i krema pH
vrijednosti 5.5, maski s hidrokoloidima te pilinga u obliku gelova ili krema koji sadrže polietilenske kuglice (Čajkovac, 2005).

4.3.1.2. Dnevna i noćna njega kože

Izuzetno su važne dnevna i noćna njega ostarjele kože, kao i prevencija preuranjenog starenja, radi njene regeneracije, povećanja elastičnosti, zaglađivanja bora, a time i privremene promjene stanja kože (Ganceviciene i sur., 2012). Dnevna njega se najčešće provodi hidrantnim kremama koje nerijetko sadrže zaštitni faktor za zaštitu od sunca te čiji uvod masnoća zavisi o godišnjem dobu. Zimi su potrebni masniji pripravci uz dodatak, primjerice, neke od nezasićenih masnih kiselina. Noćna njega podrazumijeva kreme tipa V/U s različitim biogenim stimulansima, kreme s liposomima u koje su uklopljeni emolijensi bitni za zadržavanje vode u epidermisu, lipidi, vitamini i druge tvari te tkivna ulja (Čajkovac, 2005).

4.3.1.3. Pripravci za zaštitu od sunca - fotozaštita

IZLOŽENOST SUNČEVOG ZRAČENJU je jedan od polaznih faktora protiv kojih se djeluje u svrhu pomlađivanja i odgađanja znakova starenja. To se postiže pripravcima za zaštitu od sunca, najčešće u obliku kreme, losiona ili mlijeka, a koji moraju pružati podjednaku zaštitu od UVA i UVB zraka putem organskih tvari kao što su cinamati, derivati kamfora, salicilati, derivati PABA-e, fenilbenzotriazoli itd. One apsorbiraju štetno sunčevo zračenje i čine ga manje štetnim te se stoga zovu UV filteri. Važni su i reflektirajući agensi, anorganske tvari poput cinkovog i titanovog dioksida koji su inertni i koji reflektiraju zračenje. Kako bi što učinkovitije pružali zaštitu od UV zračenja i slobodnih radikala koji nastaju, ovi pripravci često sadrže i različite antioksidanse i retinoide (Pepić, 2003; Ramos-e-Silva i sur., 2013).

VRLO je bitno određivanje zaštitnog faktora, SPF (sun protection factor), u kozmetičkim proizvodima za zaštitu od sunca, a definira se kao omjer doze UV-zračenja potrebne za nastanak minimalnog eritema na koži koja je zaštićena ispitivanim proizvodom i doze UV-zračenja potrebne za nastanak minimalnog eritema na nezaštićenoj koži. Nadalje, njihova primjena na licu i ostalim fotoizloženim područjima tijela trebala bi postati svakodnevna rutina i izuzetno je važna ispravna aplikacija pripravka. To podrazumijeva standardiziranu debljnu premazu od 2 mg/cm² koju je odredila FDA, adekvatnu tehniku primjene za postizanje ravnomjernog sloja pripravka na nanesenom području, tip pripravka te učestalost primjene pri čemu bi obnavljanje zaštite kože trebalo biti svakih 2 do 3 sata (Pepić, 2003; Ramos-e-Silva i sur., 2013).
4.3.1.4. Pripravci protiv bora

Glavni učinci ove vrste pripravaka su zaglađivanje bora, povećanje volumena kože, smanjenje vidljivosti bora te lifting efekt. Jedni su od najprodavanijih vrsta kozmetičkih proizvoda upravo zbog činjenice što su bore znak starenja koji najviše predstavlja problem za fizičko i psihičko stanje korisnika. Najčešće su u obliku krema, gelova, maski, seruma ili fluida, a često u nazivu proizvoda piše da se radi o filerima, ciljanim tretmanima ili lifting pripravcima. Također, vrlo često se primijenjuju nakon tretmana injektiranja hijaluronske kiseline kako bi produljili efekt postignut tim invazivnim postupkom. Jedna od ključnih aktivnih tvari ovih proizvoda je upravo hijaluronska kiselina, a vrlo su zastupljeni i retinoidi, alfa-hidroksilne kiseline te kolagen i elastin (Čajkovac, 2005).

4.3.1.5. Posebne vrste kozmetičkih proizvoda protiv starenja

Kako je proces starenja prvenstveno estetski problem, uz uobičajene pripravke za njegu, zaštitu i hidrataciju kože, na tržištu postoje i različiti proizvodi kojima je primarna uloga što ranije ukloniti prve znakove starenja, naročito u području oko očiju i usana, potom različita hipopigmentacijska ili izbjeljivačka sredstva za primjenu kod ograničenih hiperpigmentacija kože u koje se ubrajaju sunčane pjege, kloazma i lentigo (Čajkovac, 2005).

Dok su pripravci protiv prvih bora najčešće u obliku krema za normalnu, masnu ili mješovitu kožu, koje uz uobičajene aktivne tvari za njegu pojedinog tipa kože sadrže i dodatne tvari koje će zagladi prve bore, sredstva za hiperpigmentacije se mogu naći na tržištu kao samostalni pripravci u obliku krema i emulgiranih losiona isključivo za tu namjenu ili kao kozmetički proizvodi, kojima je primarni učinak njega ili zaštita kože, a sadrže još i depigmentirajući agens kako bi dodatno izbjelili tamne mršva. Hidrokinon je primjer najčešće upotrebljavanih depigmentirajućeg agensa zbog kojeg postoji ocijenjena zabrinutost oko mogućeg razvoja egzogene okronoze, trajne depigmentacije, ali i potencijalne karcinogenosti. No, pokazalo se da rutinskom topikalnom primjenom u dopuštenim koncentracijama ne može izazvati veći rizik od razina koje su prisutne u hrani. Drugi poznati depigmentirajući agensi su askorbinska kiselina, kojična kiselina koja je slabije istražena, ali bolje prodire u kožu i ima bolju stabilnost u kombinaciji s dipalmitatom te ekstrakt sladića za kojeg su nekoliko studija pokazale da je učinkovit kod melazme (Rivers, 2008).
4.3.2. AKTIVNE TVARI S UĈINCIMA PROTIV STARENJA

Osnova svakog uĉinkovitog kozmeceutika protiv starenja je aktivna tvar, koja bi prvenstveno trebala djelovati na dubinske slojeve kože, epidermis i dermis, mijenjajući tako sastav i svojstva molekula prisutnih u njima. Osim aktivnih tvari, vrlo vaţnu ulogu u kozmetičkim proizvodima protiv starenja kože, ali i općenito, imaju podloge (vehikli) jer su odgovorne za penetraciju, permeaciju i apsorpciju ukopljene aktivne tvari. Podloga moţe povećati njezinu djelotvornost, inaktivirati ju, poboljšati barijeru koţe, ali i izazvati alergijski kontaktni dermatitis u nekim sluĉajevima (Rivers, 2008).

4.3.2.1. Retinoidi

Zlatni standard među topikalnim kozmetičkim proizvodima protiv starenja koţe su retinoidi koji su derivati vitamina A. Njihovi pozitivni efekti vidljivi su kako u podruĉju epidermisa u kojem vraćaju staniĉni ciklus keratinocita u normalu, reduciraju keratinocitnu atipiju i normaliziraju rasprostranjenost melanosoma, tako i u slojevima kolagenskog i elastiĉnog dermisa gdje dovode do povećanja biosinteze kolagena te povećanja koliĉine elastina i GAG (Ganceviciene i sur., 2012; Naylor i sur., 2011). Nedavno je otkriveno da takoĊer mogu inducirati taloţenje mikrofibrila bogatih fibrilinom u blizini epidermokutane veze što bi ponovno uspostavilo izgubljenu fiziĉku vezu izmeĊu površinskih slojeva koţe i zrelih elastiĉnih vlakana u dubljem dermisu. Većina sljedećih retinoida, ukljuĉujući i vitamin A, posjeduju antioksidativno djelovanje, sposobnost izbijeljivanja tamnih mrlja i smanjenja vidljivosti bora na licu. No, retionidi mogu biti i snaţni iritansi, izrazito nestabilni u prisutnosti kisika i svjetla te njihova primjena kao antioksidansa u pripravcima za zaštitu od sunca kontroverzna jer ne pruţaju nika kvu UV zaštitu. Oralni retinoidi su dokazani teratogeni te se stoga ni topikalni ne preporuĉaju za primjenu kod trudnica i ţena koje planiraju trudnoću (Naylor i sur., 2011; Ramos-e-Silva i sur., 2013).

Retinoida, ukljuĉujući i vitamin A, posjeduju antioksidativno djelovanje, sposobnost izbijeljivanja tamnih mrlja i smanjenja vidljivosti bora na licu. No, retionidi mogu biti i snaţni iritansi, izrazito nestabilni u prisutnosti kisika i svjetla te njihova primjena kao antioksidansa u pripravcima za zaštitu od sunca kontroverzna jer ne pruţaju nika kvu UV zaštitu. Oralni retinoidi su dokazani teratogeni te se stoga ni topikalni ne preporuĉaju za primjenu kod trudnica i ţena koje planiraju trudnoću (Naylor i sur., 2011; Ramos-e-Silva i sur., 2013).

Retinol ili vitamin A je biološki aktivni oblik vitamina A za kojeg su in vivo studije pokazale da, kada je topikalno primijenjen, ima samo srednju biološku aktivnost u usporedbi s
topikalnim retinaldehidom i retinoičnom kiselinom. S druge strane, dvije randomizirane i kontrolirane studije su izvijestile o značajnom poboljšanju tankih bora tijekom 12 i 24 tjedana apliciranja. Trenutno je komponenta koja je najčešće korištena u kozmetičkim proizvodima protiv starenja te je bolje podnošljiv na koži od trans-retinoične kiseline (Ramos-e-Silva i sur., 2013; Rivers, 2008).

Retinaldehid, intermedijerni oblik za vrijeme konverzije retinola u retinoičnu kiselinu, također djeluje na znakove starenja. Studijama je uočeno kako uzrokuje značajnu korekciju bora, kako mekših tako i dubljih (Rivers, 2008).

Esteri retinola, poput retinol i retinil propionata, retinil palmitata, su slabije korišteni retinoidi, ali ipak postoje dokazi o njihovoj učinkovitosti. U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom testiranju na licu, retinol i retinil propionat su bili izrazito učinkoviti u redukciji bora i hiperpigmentacije. Klinički je ispitao i retinil palmitat koji, iako ima manji potencijal za izazivanje iritacije, ima i slabiju učinkovitost čak i u vrlo visokim koncentracijama od 2%. No, u gotovo svim studijama esteri retinola su se pokazali podnošljivijima od retinola (Ramos-e-Silva i sur., 2013).

4.3.2.2. Hidroksilne kiseline

Glavna uloga hidroksilnih kiselina u kozmetičkim proizvodima protiv starenja kože je odstranjivanje starih keratinocita u stratum corneum u obliku blagog pilinga što doprinosi obnovi epidermisa. Najvažnije među njima su svakako alfa-hidroksilne kiseline čiji je učinak uočen 1990-tih godina, a najprihvaćenija teorija o njihovim učincima je da keliranjem uklanjaju kalciye ione iz adhezija epidermalnih stanica što dovodi do slabljenja intracelularnih adhezija i posljedičnog lomljenja mrtvih i suhih stanica. U konačnici dolazi do promoviranja daljnjeg rasta novih stanica i usporavanja stanične diferencijacije čime se smanjuje pojava bora i koža se doima mladom. U kozmetičkim proizvodima najčešće korištene alfa-hidroksilne kiseline su glikolna i laktatna, iako se malčka, citratna, piruvična i tartarna kiselina također često koriste (Tran i sur., 2015).

Bliska porodica alfa-hidroksilnim kiselinama su beta-hidroksilne kiseline od kojih je naznačanija kapriloil-salicilna kiselina (LHA) s jedinstvenim učincima protiv starenja. Lipofilna je i sporo prodire u slojeve stratum corneuma gdje oponaša normalne fiziološke procese deskvamacije i time obnavlja epidermalne stanice slično kao u mladoj koži. Time smanjuje hiperpigmentacije, fine linije i bore (Verschoore i Nielsen, 2017).
4.3.2.3. Antioksidansi

Najvažnije aktivne tvari odgovorne za smanjenje oštećenja na staničnoj razini, uzrokovanih djelovanjem slobodnih radikala, su antioksidansi. Također, vrlo su važni jer sprečavaju pojavu upalnih reakcija i pružaju zaštitu od UV oštećenja i karcinoma kože. Kako oralno primijenjeni antioksidansi često ne mogu prodrijeti u slojeve kože u mjeri u kojoj bi bili u potpunosti učinkoviti, potražnja za topikalnim antioksidansima je sve veća i stoga su vrlo poželjne aktivne tvari u kozmetičkim proizvodima protiv starenja kože. Ipak, da i njihova primjena bila što učinkovitija, prije stavljanja na tržište potrebno je riješiti sljedeće probleme: nestabilnost jer se vrlo lako mogu reducirati ili oksidirati, boju jer je teško proizvesti estetski prihvatljiv proizvod, potom prodiranje u kožu i naposljetku njihovu fotozaštitu. Najčešći antioksidansi u kozmetičkim proizvodima su alfa-lipoična kiselina (ALA), L-askorbinska kiselina (vitamin C), niacinamid (vitamin B3), alfa-tokoferol (vitamin E) i ubikinon (CoQ10) (Amer i sur., 2009; Ramos-e-Silva i sur., 2013).

Alfa-lipoična kiselina (ALA) posjeduje protuupalno djelovanje i odstranjuje odumrle stanice kože. Iako su studije pokazale da 5%-tna topikalno primijenjena ALA smanjuje hрапavost kože, lentigo mrlje i fine bore, ne može pružiti zaštitu protiv UV inducirane eritema i ne može smanjiti broj stanica izgorjelih na suncu (Rivers, 2008).

L-askorbinska kiselina (vitamin C) se već poprilično dugo primijenjuje u topikalnim pripravcima, prvenstveno zbog antioksidativnog učinka čime pruža određenu zaštitu od UV-zračenja i stimulirajućeg efekta na sintezu kolagenja. Također, inhibira enzim tirozinazu smanjujući time hiperpigmentacije. Pokazalo se da izlaganje minimalnoj eritemskoj dozi (MED) UV-zračenja koja iznosi 1,6 smanjuje razinu L-askorbinske kiseline na 66% od uobičajene razine, stoga je visoka koncentracija askorbinske kiseline (15%) nužna za optimalne rezultate u postizanju UV-zaštite. Kako bi se optimizirala per kutana apsorpcija i postigla aktivnost vitamina C, vrlo je bitno proizvesti adekvatnu formulaciju za njegov učinkovit topikalni prijenos. Mnogi proizvodi sadrže stabilne esterificirane derivate vitamina C kao što su askorbil-6-palmitat ili magnezij askorbil-fosfat koji se u koži ne metaboliziraju u aktivnu askorbinsku kiselinu i zato imaju malu ili nikakvu aktivnost. Neke studije su pokazale da se esterifikacijom hidroksilne grupe rješava problem nestabilnosti unutar formulacije. Intenzivno se istražuju nove formulacije za stabiliziranje vitamina C poput mikro kapsula, liposoma i mikroemulsioni, iako su mnoge od njih već viđene na tržištu (Burke, 2017; Ramos-e-Silva, 2013).
Niacinamid (vitamin B3) je snažan i lako podnošljiv antioksidans koji svojim učinkom ostvaruje poboljšanje u lipidnoj sredini epidermalne barijere smanjujući time gubitak vode preko epidermisa. Nadalje, djeluje kao inhibitor prijenosa melanosoma čime smanjuje hiperpigmentacije. Brojne studije su pokazale da svojim učincima osim hiperpigmentacija smanjuje i fine linije i bore te poboljšava elastičnost kože. Da bi ostvario željene rezultate, niacinamid se koristi u koncentracijama od oko 2 do 5% (Ramos-e-Silva i sur., 2013).

Alfa-tokoferol (vitamin E) posjeduje svojstva antioksidansa i ovlaživača. Kada je primijenjen topikalno, brojne studije su zabilježile njegovo djelovanje u zaštiti od UVB zračenja, a prepoznata je i akutna redukcija eritema kod sunčevih opekлина, tamnjenja i fotostarenja. No, ne postoje nikakvi podaci o konkretnim dokazima da topikalni vitamin E ima učinke na obezbojenje kože ili na smanjivanje bora. Slično vitaminu C, minimalna doza UV zračenja u iznosu od 1,6 smanjuje razinu alfa-tokoferola na 75% od normalne razine te je također potrebna viša koncentracija (2 do 5%) za optimalne rezultate u fotozaštiti kože. Esterificirani derivati acetat i sukcinat, iako prisutni u kozmetičkim proizvodima, ne metaboliziraju se u aktivni alfa-tokoferol te od ukupno 32 izomera vitamina E samo je d-α-tokoferol topikalno učinkovit. Iako primijenjen samostalno ima učinke, pokazalo se da 1%-tmi α-tokoferol u kombinaciji s 15%-tnom askorbinskom kiselinom ostvaruje četiri puta veću zaštitu od UV induciranih eritema (Burke, 2017; Ramos-e-Silva i sur., 2013).

Ubikinon (CoQ10) je u organizmu prirodno prisutan i liposolubilan antioksidans, a za kojeg postoje in vitro dokazi da može potisnuti produkciju fibroblasta izazvanu UVA induciranim kolagenazama čime se smanjuje razgradnja kolagena. Također, pokazalo se da je djelotvoran protiv UVA uzrokovanog oksidacijskog stresa u humanim keratinocitima. Vrlo je učinkovit antioksidans koji štiti istovremeno dermalni matriks i od intrinzičnog i ekstrinzičnog starenja (Rivers, 2008).

4.3.2.4. Emolijensi

Emolijensi omogućavaju zadržavanje sadržaja vode u epidermisu te tvore umirujući zaštitni film. Poboljšavaju izgled i taktilna svojstva suhe i ostarjele kože, ponovno uspostavljaju normalnu funkciju barijere kože i reduciranju oslobađanje upalnih citokina. Osim u proizvodima protiv starenja, ovlaživači su vrlo bitne aktivne tvari i kod upravljanja različitim stanjima kože kao što su psorijaza, ekzem, pruritus itd. Dijele se na hidrofilne emolijense u koje ubrajamo glicerol, sorbitol, ureju, smjese aminokiselina, fitosterine iz ulja avokada, ekstrakt Aloe vere i kao najvažniju i najčešće prisutnu u proizvodima hijaluronsku
kiselinu te na lipofilne emolijense od kojih su najznačajnija biljna ulja, masne kiseline, shea maslac i drugi (Čajkovac, 2005; Rivers, 2008).

Hijaluronska kiselina (HA) je jedna od najkrupnijih molekula u izvanstaničnom matriksu dermisa i epidermisa ljudske kože. Čak više od 50% ukupne HA u tijelu je prisutno u koži. Ekstracelularne molekule HA su obično međusobno vezane ili na proteoglikane, posebice versikan, te im je primarna uloga popunjavanje prostora i apsorpcija udaraca. Stoga je HA jedna od najčešćih komponenti filera za kožu. Pokazalo se da je vrlo učinkovita u reepitelizacijskim procesima te kontroli proliferacije i migracije keratinocita iz epidermalnog bazalnog sloja. HA visoke molekulske mase (MW) prisutna u losionima stvara zaštitni film na površini kože te kao takva ne prodire u kožu već samo pruža hidrataciju. Fragmentirana HA s niskomolekulskim fragmentima može penetrirati u kožu i doprinijeti remodeliranju strukture kolagena što je vrlo uspješno testirano na koži (Lee i sur., 2016; Verschoore i Nielsen, 2017). Vrlo uspješno se istražuje i nova tehnologija uklapanja HA u liposome te je primer jednog takvog liposoma tzv. Novasome™ kod kojeg 2 do 7 dvoslojnih membrana okružuju centralno "teretno" područje za razliku od drugih vrsta liposoma. Primjer HA uklopljene u jedan takav liposom je Teosyal Resilient Hyaluronic Acid® (RHA), ukržena hijaluronska kiselina (Pinsky, 2017).

**Slika 8.** Shematski prikaz Novasome-a s membranama koje okružuju jezgru (lijevo); Shematski prikaz multilamelarnog liposoma s ĉvrstom jezgrom (desno) (Pinsky, 2017)

4.3.2.5. Šećerni amini

Najpoznatiji Šećerni amini prisutni u proizvodima protiv starenja su glukozamin i N-acetil glukozamin (NAG). Prekursori su biopolimerne hijaluronske kiseline. Topikalno primijenjeni mogu uvelike poboljšati ovlaženost kože te smanjiti vidljivost finih linija i bora gradeći strukturalni matriks kože. NAG je stabilniji od glukozamina i može prevenirati nastajanje novih znakova fotostarenja. Jedna placebo kontrolirana studija je pokazala sinergistički učinak u redukciji hiperpigmentacija kada se NAG primijenjuje zajedno s niacinamidom (Bissett, 2009; Rivers, 2008).
4.3.2.6. Peptidi


4.3.2.7. Ceramidi

Ceramidi su lipidi esencijalni za normalnu funkciju stratum corneuma kao barijere za vodu. Najučinkovitija terapija protiv znakova starenja je kombinacija ceramida te kolesterolona i masnih kiselina. Za topikalne ceramide se pokazalo da poboljšavaju funkciju barijere i akutno i kronično oštećene kože čime se smanjuje osjetljivost kože na vanjske utjecaje. Ceramidi su topljivi u uljima i dok god njihova doza nije previsoka mogu se bez problema inkorporirati u uljnu fazu kozmetičke formulacije. Nedostatak im je što mogu biti vrlo skupi (Bissett, 2009).

4.3.2.8. Aktivne tvari izolirane iz biljaka i životinja

Biljne aktivne tvari čine najveću kategoriju kozmetičkih aditiva nađenih na tržištu. Njihova upotreba je nekontrolirana i često nema znanstvenih dokaza o njihovim terapeutskim svojstvima. Najčešće nađene biljne aktivne tvari u kozmetičkim proizvodima protiv starenja su ekstrakt zelenog čaja, ferulična kiselina i ekstrakt sjemenki grožđa (Rivers, 2008).

Flavonoidi su polifenoli prisutni u biljkama s izrazitim antioksidativnim učinkom te pružaju zaštitu od UV zračenja. Njihova podskupina su izoflavonoidi u koje se ubrajaju genistein izoliran iz soje te katehini pronađeni u ekstraktu sjemenki grožđa. Ekstrakt sjemenki grožđa pridonosi boljem djelovanju zaštitnih faktora u kremama za sunčanje i uništavanju slobodnih radikala (Amer i Maged, 2009).

Ekstrakt zelenog čaja je primjer katehin baziranog polifenolskog flavonoida. Zeleni čaj sadrži epigalokatehin 3-galat koji stimulira proliferaciju keratinocita, povećava debljinu epidermis i može inhibirati formiranje kancerogenih stanica (Amer i Maged, 2009).
Nadalje, piknogenol je ekstrakt izoliran iz kore primorskog bora koji ima antioksidativno, protuupalno i antikarcinogeno djelovanje. Sadrži proantocijanidine koji mogu stabilizirati elastin i kolagen vežući se za elastična vlakna (Amer i Maged, 2009).

Ferulična kiselina smatra se potentnim antioksidansom za kojeg se pokazalo da pruža fotozaštitu kože, naročito u kombinacijama s vitaminom C i E. Murray i suradnici su izvijestili da zbog činjenice što joj se mehanizam zaštitnog djelovanja razlikuje od onog kojeg posjeđuju kreme za sunčanje, mogla bi dodatno doprinijeti zaštiti koju pružaju kreme za sunčanje (Rivers, 2008).

Ostali važni biljni aktivi sastojci protiv starenja su karotinoidni pigmenti poput likopena koji istovremeno djeluje protuupalno i antikarcinogeno. Štiti od UVB induciranog fotooštećenja inhibicijom epidermalne ornitn dekarboksilaze (Amer i Maged, 2009).

Primjer aktivne tvari izolirane iz životinja je dimetilaminoetanol (DMAE), analog kolina i prekursor acetilkolina koji je primijeniv i oralno i topikalno, a izoliran je iz lososa. Neke studije su pokazale da ima sposobnost promicanja zadebljanja kolagenskih vlakana no njegova primjena ostaje kontroverzna (Ramos-e-Silva i sur., 2013).

4.4. PRIMJERI KOZMETIČKIH PROIZVODA PROTIV STARENJA KOŽE NA TRŽIŠTU REPUBLIKE HRVATSKE

Ranije spomenuta važnost proizvoda protiv starenja kože u društvu koje teži što duže zadržati mladenački izgled prisutna je i u Hrvatskoj te je jedan od ciljeva ovog diplomskog rada bio istražiti i popisati primjere nekih od najčešće primijenjivanih i hvaljenih pripravaka od strane korisnika, a koji se mogu pronaći u slobodnoj prodaji u ljekarnama, biljnim drogerijama i drugim specijaliziranim prodavaonicama Republike Hrvatske. Svi proizvodi navedeni u tablici 4 su detaljno proučeni i zadovoljavaju kriterije Europske Unije za tvrdnje koje su istaknute na pakiranjima proizvoda te imaju certifikate i odobrenja od strane nadležnih institucija koje jamče da su navedene tvrdnje istinite.
Tablica 4. Prikaz nekih kozmetičkih proizvoda protiv starenja kože na tržištu Republike Hrvatske

<table>
<thead>
<tr>
<th>PROIZVODAČ</th>
<th>NAZIV KOZMETIČKOG PROIZVODA</th>
<th>TEHNOLOŠKI OBLIK</th>
<th>TVRDNJA</th>
<th>AKTIVNE TVARI PROTIV STARENJA KOŽE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EAU THERMALE Avène</td>
<td>Lait Minéral Très haute protection SPF 50+</td>
<td>Mlijeko</td>
<td>Vrlo visoka zaštita netolerantne i alergijama sklene kože. Kombinacijom fotoprotektivnih filtera osigurava umjerenu zaštitu od širokog spektra dugih i kratkih UVB-UVA zraka.</td>
<td>- titan dioksid - pretokoferil - Avène izvorska termalna voda - glicerin - hidroksihidrocinamat</td>
</tr>
<tr>
<td>BIOSOLIS</td>
<td>Crème Visage SPF 30</td>
<td>Krema</td>
<td>Organska krema za sunčanje koja pruža visoku zaštitu za lice. Štiti istovremeno od UVA i UVB zraka, smanjujući mogućnost pojave opekлина i preuranjenog starenja.</td>
<td>- Aloe vera - ulje karanje, repice, avokada, jojobe, arganovo ulje - mineralni filteri - cinkov i titanov dioksid - tokoferol</td>
</tr>
<tr>
<td>DERMEDEN</td>
<td>Day protocole Regard eye contour Anti-age Day cream + Sun protection SPF 50+</td>
<td>Krema</td>
<td>Svakodnevno korištenje pomaže spriječiti prerano starenje kože, smanjujući pojavu tamnih mrlja oko očiju, ujednačava i posvjetljuje ten.</td>
<td>- UVA/UVB filteri - diojska kiselina - stabilizirani vitamin C - hijaluronska kiselina - tokoferol acetat</td>
</tr>
<tr>
<td>SKEYNDOR</td>
<td>Power Hyaluronic Gel refrescante contorno de ojos y pestañas</td>
<td>Gel</td>
<td>Lifting efekt očnih kapaka, zaglađuje bore na području oko očiju te smanjuje podočnjake i vrećice ispod očiju.</td>
<td>- hijaluronska kiselina niske i visoke molekulske mase - biotin-GHK - albicija - darutozid</td>
</tr>
<tr>
<td>Placentor VEGETAL</td>
<td>Baume lèvres anti-âge, repulpant</td>
<td>Balzam</td>
<td>Jedinstvena kombinacija Biokristala (patentirani aktivni sastojak) i tripeptidnog vektora (bimimetički aktivni sastojak) djeluje na usne, potičući stvaranje kolagena i hijaluronske kiseline za 3D, anti-âge efekt.</td>
<td>- Biokristal patentirani aktivni sastojak - vektorizirani peptidni kompleks: etilheksil palmitat, tribehenin, sorbitan izostearat, palmitoil-tripeptid-1 - shea maslac, ricinusovo i kokosovo ulje - UVB filteri</td>
</tr>
<tr>
<td>FILORGA</td>
<td>Lift-DESIGNER Serum ultra-lifant Tenseur intensif</td>
<td>Serum</td>
<td>Ekskluzivan kompleks Plasmatic lifting faktori kojeg čine kolagen, hijaluronska kiselina i stanični faktori –</td>
<td>- kolagen - hijaluronska kiselina - stanični faktori - arabinoksidan i inkapsulirane alge</td>
</tr>
<tr>
<td>VICHY</td>
<td>SLOW ÂGE NUIT</td>
<td>Krema/maska</td>
<td>Višenamjenska noćna krema/maska koja se bori sa znakovima svakodnevnog urbanog starenja. Klinički dokazano pomaže obnovi i revitaliziranju kože koju su ugušili svakodnevnog agresori za postizanje zdravog sjaja u jutarnjim satima.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LIERAC</td>
<td>LUMILOGIE</td>
<td>Fluid/gel</td>
<td>Dvojno pakiranje s dnevnim i noćnim intenzivnim tretmanom koji djeluje na 3 tipa tamnih mrlja 24 sata na dan: korigira tamne mrlje u nastajanju, vidljive te tvrdokorne tamne mrlje. Baziran na led tehnologiji i pilingu.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DUCRAY</td>
<td>MELASCREEN ÉCLAT</td>
<td>Emulzija</td>
<td>Melascreen emulzija za posvjetljivanje sadrži dva aktivna sastojka s dokazanim učincima posvjetljivanja kože: vitamin C s postupnim otpuštanjem koji sprjećava proizvodnju melanina, i niacinamid u visokoj koncentraciji.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Eucerin</td>
<td>HYALURON-FILLER +</td>
<td>Krema</td>
<td>Dnevna krema za vraćanje volumena za normalnu do mješovitu kožu. Sadržava zaštitni faktor SPF 15 s UVA filtrom za zaštitu protiv starenja kože izazvanog sunčevim zrakama.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>URIAGE</td>
<td>ISODENSE SÉRUM</td>
<td>Serum/</td>
<td>Dermatološka anti-age njega za zrelo kožu koja pruža učinkovito, produženo i optimizirano djelovanje protiv</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
|            |                    | multilamelarna biomimetička emulzija | - patentirani kompleks ISO-3R  
|            |                    |             | - peptid Denseine  
|            |                    |             | - Uriage termalna voda  
|            |                    |             | - karite maslac  
|            |                    |             | - vitamin E  

- glicerin  
- niacinamid  
- tokoferol  
- resveratrol  
- ekstrakt korijena bajkalske kapice  
- koncentrat vitamina E i B3  
- hexyl R  
- ekstrakt morske narcise  
- ekstrakt bokvice  
- koncentrat 7 hidroksi aminokiselina  
- vitamin C  
- niacinamid  
- Tinosorb M  
- Tinosorb S  
- etilheksil metoksicinamat  
- glicerin  
- citratna kiselina  
- magnolol  
- oligopeptidi  
- hijaluronska kiselina (dugo i kratko lančana)  
- glicerin
<table>
<thead>
<tr>
<th>Proizvođač</th>
<th>Proizvod</th>
<th>Tip</th>
<th>Osnovna funkcija</th>
<th>Aktivni sastojci</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SYNCHROLINE</td>
<td>SYNCHROVIT C Serum</td>
<td>Zahvaljujući posebnom djelovanju njegovih aktivnih sastojaka. SYNCHROVIT C djeluje protiv oštećenja kože zbog reaktivnog kisika na staničnoj i makromolekularnoj razini.</td>
<td>čista L-askrobinska kiselina, cink, superoksid dismutaza, glicerin</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NeoStrata</td>
<td>SKIN ACTIVE Cellular Restoration Krema</td>
<td>Cilja na starenje kože za vrijeme spavanja sa svojom multi-mehaničkom formulom kojom pomaže u podizanju i nevršćivanju kože te redukciji oksidativnih oštećenja.</td>
<td>ekstrakt matičnih stanica jabuke, glikolna kiselina, maltobionska kiselina, glukunolaktton, peptidi: palmitoil tripeptid-1, palmitoil tetrapeptid-7, ekstrakt sjemenki grožđa, tokoferil acetat, shea maslac, ekstrakt nara, borovnice i acaija</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LOTIQUE</td>
<td>ACTIVE FACELIFT Gel</td>
<td>Aktive Facelift je intenzivni rekonstrukcijski gel protiv starenja kože s Myoxinolom®, Matrixylom® i likopenom koji uklanja izražajne bore i spriječava nastanak novih.</td>
<td>Myoxinol®, Matrixyl®, likopen, retinol, hijaluronska kiselina, maslinovo ulje, ekstrakt sjemenki grožđa</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>KALIS</td>
<td>N° 01 LYMPHA SKIN RENEWAL LIPOSOMAL SERUM Serum</td>
<td>Intenzivna njega za najizloženije dijelove kože. Pomoću liposoma aktivne tvari bolje i dublje djeluju, postižu se rezultati u kraćem vremenu. Vrlo brzo se upija, ne masti, hrani kožu i čini je kompaktnijom.</td>
<td>vitamin E, hijaluronska kiselina, resveratrol, koenzim Q10, ulje makadamije, lecitin iz soje</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NOVEXPERT</td>
<td>BRUME HYDROTONIQUE Tonik</td>
<td>3 u 1 njega: tonik (nakon čišćenja lica), proizvod za fiksiranje make-upa, fiziološka voda (tijekom cijelog dana, regulira pH kože), Booster za vlaženje kože (prije kreme ili maske)</td>
<td>hijaluronska kiselina, Aloe vera, probiotici, fitišćna kiselina, adenozin</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
5. ZAKLJUČCI

Na temelju pretražene literature i utemeljenih dokaza o učinkovitosti većine aktivnih tvari u kozmetičkim proizvodima protiv starenja kože, zaključujem kako su takvi proizvodi i dalje prvi izbor u borbi protiv starenja te kako vrlo uspješno usporavaju preranu pojavu ili umanjuju već nastale vidljive znakove starenja, naročito u smislu zagradaživanja bora, izbijeljivanja tamnih mrlja i zaštite od štetnog UV zračenja. Također, zauzimaju i vrlo važno mjesto u terapiji različitih kožnih oboljenja, a veliku popularnost među dermatologima, koji ih preporučuju te time i njihovim pacijentima, su stekli zbog svog jednostavnog, neinvazivnog načina primjene i doziranja.

Valja imati na umu kako je navedene pozitivne učinke moguće postići jedino odabirom prikladne formulacije, tehnološkog oblika, pomnim odabirom odgovarajućih aktivnih i pomoćnih tvari pripravka te uzimajući u obzir individualne potrebe svakog korisnika s obzirom na njegovu dob, postojeće stanje i promjene na koži te stil života.

No, brzim razvojem tehnologije i kozmetičke industrije, istražuju se i noviji te potencijalno bolji i učinkovitiji tehnološki oblici i formulacije s kojima bi prijenos aktivne tvari u kožu bio brži te bi se i starenje, kao vrlo nepoželjan biološki proces u današnjem modernom društvu, puno ranije zaustavilo i produljio mladenački izgled.
6. LITERATURA


7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Starenje kože je kompleksan i multifaktorijski bilološki proces uzrokovani kombinacijom endogenih ili intrinzičnih te egzogenih ili ekstrinzičnih čimbenika, a od kojih najsnažniji utjecaj ima štetno sunčevalo zračenje te u nešto manjoj mjeri hormonske promjene i genetika.

U odabiru pravilnog tretmana protiv znakova starenja kože vrlo je bitno detektirati stupanj oštećenja i intenzitet nastalih simptoma različitim metodama od kojih je najčešće korištena reflektirajuća konfokalna mikroskopija. Pravilnom detekcijom dalje se pristupa odabiru odgovarajućeg tretmana prema programu strategija koji uključuje invazivne postupke u slučaju jačih simptoma ili neinvazivne tretmane kada znakovi starenja još nisu dosegli veći stupanj.

Zbog svoje neinvazivnosti, ali i prihvatljive cijene, prvi odabir su svakako kozmetički proizvodi protiv starenja kože koji svojim raznolikim svojstvima, tehnoškim oblicima i širokom paletom aktivnih tvari poput retinoida, antioksidansa, UV filtera, emolijensa, biljnih i drugih tvari pružaju potrošačima željene rezultate. Na tržištu ih je zaista mnogo, a svojom velikom popularnošću potaknuli su i daljnja istraživanja i razvijanje još boljih i učinkovitijih kozmeceutika.
SUMMARY

Skin aging is a complex and multifactorial biological process caused by a combination of endogenous or intrinsic and exogenous or extrinsic factors, of which the most influence has harmful sun radiation, and also hormonal changes and genetics in a minor extent.

In choosing proper treatment against signs of skin aging, it is very important to detect the degree of damage and the intensity of the symptoms by using one of the available methods, such as currently most common reflectance confocal microscopy. Proper detection further addresses the choice of appropriate treatment according to a strategy program that includes invasive procedures in case of severe symptoms or non-invasive treatments when signs of aging have not yet reached a higher degree.

Due to its non-invasiveness but also the affordable price, the first choice is certainly anti-aging cosmetic products with its diverse properties, technological forms and a wide range of active ingredients such as retinoids, antioxidants, UV filters, emollients, herbal and other substances. Many of them are currently present on the market and their huge popularity has prompted further research and development of even better and more effective cosmeceuticals.
KOZMETIČKI PROIZVODI PROTIV STARENJA KOŽE

Anamarija Zadravec

SAŽETAK

Starenje kože je kompleksan i multifaktoriijalan biološki proces uzrokovan kombinacijom endogenih ili intrinzičnih te egzogenih ili ekstrinzičnih čimbenika, a od kojih najjači utjecaj ima štetno sunčev zračenje te u nesnažnijoj mjeri hormonske promjene i genetika.

U odabiru pravilnog tretmana protiv znakova starenja kože vrlo je bitno detektirati stupanj oštećenja i intenzitet nastalih simptoma različitim metodama od kojih je najčešće korištena reflektirajuća konfokalna mikroskopija. Pravilnom detekcijom dalje se pristupa odabiru odgovarajućeg tretmana prema programu strategija koji uključuje invazivne postupke u slučaju jačih simptoma ili neinvazivne tretmane kada znakovi starenja još nisu dosegli veći stupanj.

Zbog svoje neinvazivnosti, ali i prihvatljive cijene, prvi odabir su svakako kozmetički proizvodi protiv starenja kože koji svojim raznolikim svojstvima, tehnološkim oblicima i širokom paletom aktivnih tvari poput retinoida, antioksidansa, UV filtera, emolijensa, biljnih i drugih tvari pružaju potrošačima željene rezultate. Na tržištu ih je zaista mnogo, a svojom velikom popularnošću potaknuli su i daljnja istraživanja i razvoj boljih i učinkovitijih kozmeceutika.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 39 stranica, 8 grafičkih prikaza, 4 tablice i 29 literaturnih navoda. Izvor nik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: koža, starenje kože, detekcija starenja, kozmetički proizvodi, njega kože, aktivne tvari, tržište

Mentor: Dr. sc. Ivan Pepić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: Dr. sc. Ivan Pepić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Jasmina Lovrić, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Ivana Perković, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

ANTIAGING SKIN COSMETIC PRODUCTS

Anamarija Zadarevec

SUMMARY

Skin aging is a complex and multifactorial biological process caused by a combination of endogenous or intrinsic and exogenous or extrinsic factors, of which the most influence has harmful sun radiation, and also hormonal changes and genetics in a minor extent.

In choosing proper treatment against signs of skin aging, it is very important to detect the degree of damage and the intensity of the symptoms by using one of the available methods, such as currently most common reflectance confocal microskopy. Proper detection further addresses the choice of appropriate treatment according to a strategy program that includes invasive procedures in case of severe symptoms or non-invasive treatments when signs of aging have not yet reached a higher degree.

Due to its non-invasiveness but also the affordable price, the first choice is certainly anti-aging cosmetic products with its diverse properties, technological forms and a wide range of active ingredients such as retinoids, antioxidants, UV filters, emollients, herbal and other substances. Many of them are currently present on the market and their huge popularity has prompted further research and development of even better and more effective cosmeceuticals.