

Topikalni pripravci za prekrivanje dermatoloških problema kože

Sancin, Sara Laura

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

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:163:987936>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sara Laura Sancin

TOPIKALNI PRIPRAVCI ZA PREKRIVANJE DERMATOLOŠKIH

PROBLEMA KOŽE

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

Specijalistički rad obranjen je dana 23. listopada 2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, Zagreb, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Ivan Pepić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. prof.dr.sc. Jelena Filipović-Grčić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr.sc. Biserka Cetina-Čižmek, znanstv. savjetnica

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Rad ima 60 listova.

Predgovor

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović-Grčić na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Željela bih zahvaliti prof. dr. sc. Jeleni Filipović-Grčić na podršci i sjajnom mentorstvu tijekom izrade i pisanja specijalističkog rada.

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko – biokemijski fakultet

Zavod za farmaceutsku tehnologiju

Topikalni pripravci za prekrivanje dermatoloških problema kože

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je dati sustavni pregled saznanja o najčešćim dermatološkim problemima kože (akne, vitiligo, psorijaza, melazma i rozaceja), načinu procjene kvalitete života oboljelih osoba, te opis raspoloživih topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema i načina procjenjivanja njihove sigurnosti.

Materijal i metode

U izradi specijalističkog rada korišteni su radovi objavljeni u znanstvenim časopisima, bazama podataka, te stručne knjige iz područja kozmetologije i fiziologije, priručnici iz područja farmacije, te uredbe Europske Unije i Vijeća Europe o lijekovima i kozmetičkim proizvodima.

Rezultati

Važnost topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema je prilično značajna obzirom da se radi o doživotnom stanju (vitiligo, psorijaza, rozaceja) ili o promjenama koje se događaju u osjetljivim razdobljima života (akne, melazma). Utjecaj dermatoloških oboljenja na samopouzdanje i sliku o sebi moguće je pratiti različitim testovima poput DLQI, Skindex 16 ili FNE testom. U svrhu trenutnog poboljšanja često oboljele osobe koriste

topikalne pripravke za prekrivanje. Takve formulacije najčešće sadrže brojne komponente (pigmente, boje, antioksidanse, konzervanse) koji ponekad mogu izazvati štetne učinke te je iznimno bitno raditi procjene sigurnosti prije stavljanja kozmetičkih proizvoda na tržište.

Zaključak

Brojnim je ispitivanjima potvrđeno da koža ima velik utjecaj na subjektivni doživljaj o izgledu osobe i utjecaj na psihičko zdravlje pojedinca. Upravo iz tog razloga, dermatolozi se ne bi trebali libiti ordinirati prekrivanje kao dopunsku terapiju koje omogućava trenutačno optičko poboljšanje i značajno doprinosi kvaliteti života dopuštajući oboljelima čekanje pozitivnog odgovora na terapiju. Suvremeni dermokozmetički pripravci namijenjeni za prekrivanje moraju biti neškodljivi za kožu, te pružati optimalan omjer učinkovitosti i podnošljivosti.

SUMMARY

University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Department of Pharmaceutical Technology

Objectives

The aim of the research is to provide a systematic overview of the most common dermatological conditions of the skin (acne, vitiligo, psoriasis, melasma and rosacea), assessment methods of the patient's life quality and the available topical formulations for camouflage with their safety evaluation.

Material and Methods

In the development process of this specialist thesis were used scientific journals, databases, cosmetics and physiology books, pharmacy manuals, regulations of the European Union and Council of Europe on medications and cosmetic products.

Results

The importance of topical formulations for covering dermatological conditions is quite significant for each patient. The influence of skin condition on self-confidence and self-image can be measured by various tests such as DLQI, Skindex 16 or FNE test. For immediate improvement, patients often use different topical preparations that contain a number of components (pigments, dyes, antioxidants, preservatives) which can sometimes

cause adverse effects. For this reason it is extremely important to perform safety assessments before placing cosmetic product on the market.

Conclusion

Numerous studies have confirmed that the skin has a great influence on how each person feels about their appearance and on the individual's mental health. For this reason, dermatologists should prescribe topical camouflage as supplemental therapy that provides instant optical improvement and significant contribution to the quality of life. This way, patients are more willing to wait for a positive therapy results. Contemporary dermocosmetic preparations used for covering must be harmless to the skin, with an optimal efficiency and tolerance ratio.

SADRŽAJ

1. Uvod
 - 1.1. Građa i funkcija kože
 - 1.2. Čimbenici koji određuju boju kože
2. Cilj istraživanja
3. Materijali i metode
4. Pregled područja istraživanja i rasprava
 - 4.1. Najčešći dermatološki problemi kože
 - 4.1.1. Akne
 - 4.1.2. Rozaceja
 - 4.1.3. Psorijaza
 - 4.1.4. Melazma
 - 4.1.5. Vitiligo
 - 4.2. Procjena kvalitete života osoba s dermatološkim problemima
 - 4.2.1. DLQI modificirani test (Dermatology Life Quality Index)
 - 4.2.2. Skindex 16
 - 4.2.3. FNE test
 - 4.3. Topikalni pripravci za prekrivanje dermatoloških problema kože
 - 4.3.1. Mogući štetni učinci proizvoda za prekrivanje
 - 4.4. Sastojci koji se koriste u formulacijama topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema kože
 - 4.4.1. Pigmenti i boje
 - 4.4.2. Antioksidansi
 - 4.4.3. Konzervansi

4.4.4. UV filtri

4.4.5. Sastojci s posebnom funkcijom

4.5. Procjena sigurnosti topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema

kože

5. Zaključak

6. Literatura

7. Životopis

1. Uvod

Poremećaji ili oštećenja tako opsežnog višenamjenskog organa kao što je koža koja kod odrasle osobe zauzima površinu od približno 1,5-2,0 m² i čini jednu desetinu tjelesne mase (Barel i sur., 2009), mogu biti ozbiljna prijetnja zdravlju. Postoji niz kroničnih dermatoloških stanja koja mogu značajno narušiti kvalitetu života. Posebno se to odnosi na dermatološke probleme koji su vidljivi na licu, vratu i rukama i time dostupni tuđim pogledima. Ako se ti problemi jave u pubertetu i adolescenciji, kada se mlada osoba izgrađuje i formira, značajno mogu utjecati na samopouzdanje i sliku o sebi.

S druge strane, veliki broj dermatoloških problema nastaje kao posljedica djelovanja genetskih i okolišnih čimbenika za koje postoji samo simptomatska terapija, što znači da se ne postiže izlječenje, već se oboljela osoba suočava s činjenicom da će doživotno prolaziti kroz razdoblja poboljšanja i pogoršanja, kao što se događa osobama oboljelima od rozaceje (Holmes i Steinhoff, 2017). Ponekad je oboljela osoba suočena s činjenicom da su terapijske opcije koje trenutno nudi suvremena medicina ograničene kao što je slučaj kod vitiliga (Forschner i sur., 2007).

Dermatološki problemi kože, premda najčešće ne predstavljaju hitna ili ozbiljna medicinska stanja koja bi ugrožavala život pojedinca, uzrokuju dugotrajan osjećaj frustracije i svakodnevno ozbiljno narušavaju kvalitetu života pojedinca. Upravo iz tog razloga sve se više pažnje posvećuje razvoju topikalnih pripravaka koji bi pacijentima omogućili sigurno, postojano i prikladno prekrivanje dermatoloških problema kože. Takve proizvode bi trebali preporučiti dermatolozi uz edukaciju o primjeni. Osobito je važno da su proizvodi za prekrivanje visoko korektivni i postojani, kako bi pružali zaštitu tijekom cijelog dana. Iako osoba s kroničnim dermatološkim problemima dolazi liječniku zbog liječenja istih, ne treba se

libiti ordinirati prekrivanje. Na taj način osobe s problematičnom kožom postižu trenutačno optičko poboljšanje stanja kože, raste stupanj suradljivosti te oboljela osoba ima više strpljenja čekati pozitivan odgovor na terapiju, što je iznimno značajno kod osoba čiji su dermatološki problemi kronični, te kod kojih se izmjenjuju razdoblja poboljšanja i pogoršanja.

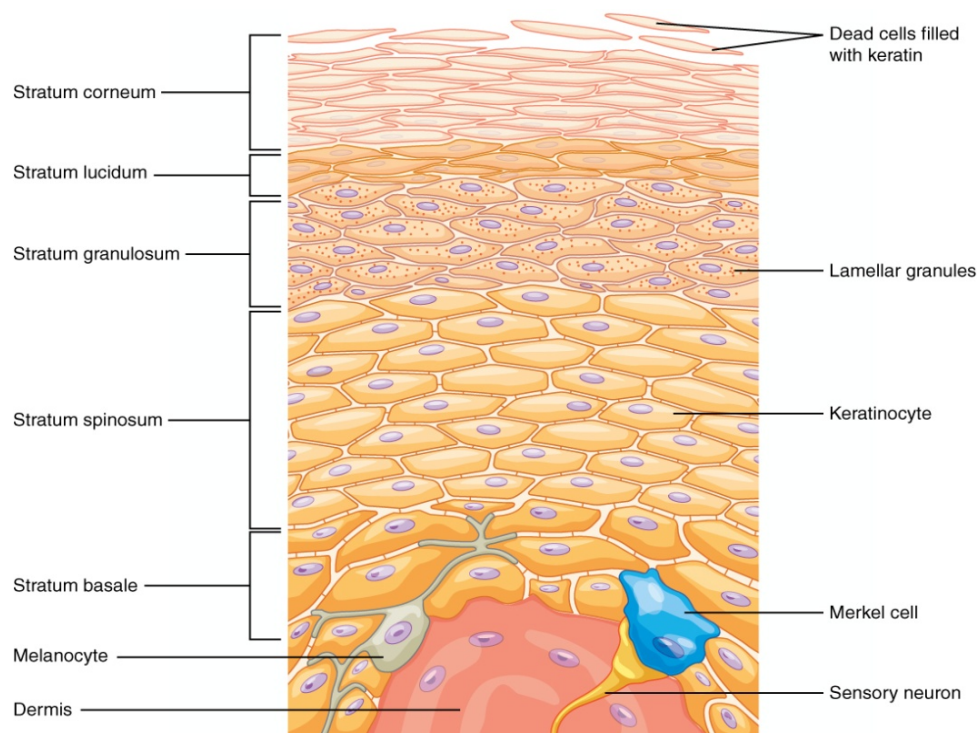
1.1. Građa i funkcija kože

Koža ima mnogobrojne funkcije, osobito u obrani od fizičkih, kemijskih ili bioloških čimbenika. Koža sudjeluje u regulaciji homeostaze vode i elektrolita i sekrecijski je organ. Uključena je u percepciju i imunološki odgovor cijelog organizma. Poremećaji ili oštećenja tako opsežnog i višenamjenskog organa kao što je koža mogu biti ozbiljna prijetnja zdravlju pa čak i životu. Koža prosječne odrasle osobe zauzima površinu od približno 1,5-2,0 m² i čini jednu desetinu tjelesne mase. Sačinjena je od dva različita sloja, epidermisa i dermisa, međusobno odvojena bazalnom membranom, ispod kojih se nalazi potkožno masno tkivo (hipodermis). Druge komponente kože su žlijezde znojnice i lojnice, folikuli dlaka i nokti.

Epidermis sadrži nekoliko vrsta stanica, među kojima su dominantni keratinociti. Debljina epidermisa varira između 0,1-0,3 mm, a čini ga nekoliko slojeva: rožnati sloj (*stratum corneum*), svijetli sloj (*stratum lucidum*), zrnati sloj (*stratum granulosum*), trnasti sloj (*stratum spinosum*) i temeljni sloj (*stratum basale*). Keratinociti su na površini nepovezani (*stratum corneum disjunctum*), a u nižim slojevima (*stratum corneum conjunctum*) ih sljepljuje lamelarni lipidni matriks koji se sastoji od bipolarnih proteolipida, kolesterola i njegovih estera, masnih kiselina i ceramida. Zahvaljujući takvoj građi, rožnati sloj regulira gubitak vode iz organizma istovremeno sprječavajući ulazak štetnih tvari i mikroorganizama.

Stanice epidermisa neprestano mijenjaju svoj oblik od temeljnog do rožnatog sloja (Slika 1), a proces kojim stanica iz temeljnog dolazi u površinski sloj traje od 4 do 6 tjedana (Mitsui, 1997). Naime, u temeljnom se sloju stanice dijele. Jedna nova stanica formirana dijeljenjem ostaje u temeljnom sloju, a druga se pomiče prema površini epidermisa, te tako započinje proces keratinizacije.

U trnastom sloju stanica postaje keratinocit, te proizvodi lamelarne granule. Granule migriraju prema periferiji stanica, stapaju se s membranom i ispuštaju svoj sadržaj – lipide (ceramidi, kolesterol, masne kiseline), u međustanični prostor, čineći međustanični lipidni matriks. U zrnatom sloju kože pojavljuju se keratohijalinske granule koje sadrže protein filagrin. Filagrin u rožnatom sloju, zajedno s keratinom, čini čvrstu strukturu zaduženu za zaštitu od vanjskih utjecaja.



Slika 1. Građa kože: na lijevoj strani su označeni svi slojevi epidermisa (*stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, *stratum basale*) ispod kojeg su smješteni melanociti i dermis. Na desnoj strani od vrha prema dnu slike su označene mrtve stanice ispunjene keratinom te sloj lamelarnih granula, keratinociti, Merkelove stanice i živčani završetci osjetilnih tjelešaca. Preuzeto s : <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/5-1-layers-of-the-skin>

Keratinociti gube jezgru i organele kad dosegnu *stratum corneum* (Slika 1). Tako morfološki izmijenjeni keratinociti se nazivaju korneociti. Membrana korneocita je s vanjske strane obložena lipidnim matriksom koji sprječava gubitak vode difuzijom i gubitak prirodnih faktora vlažnosti (natural moisturizing factor – NMF) (Mitsui, 1997) te održava sastav površinskoga sloja.

Druge bitne epidermalne stanice su melanociti, Merkelove stanice i Langerhansove stanice. Rožnati sloj kože je glavni ograničavajući čimbenik prolaska tvari u i kroz kožu nakon topikalne primjene. Transport kroz rožnati sloj uglavnom se odvija pasivnom difuzijom tvari iz podloge u kožu. Transport kroz kožne privjeske (folikule dlaka i izvodne kanale žlijezda znojnice) se događa u zanemarivom postotku, te je to najčešći put prolaska za ione i velike polarne molekule, dok je glavni put većine molekula izravno kroz epidermis. Kroz rožnati sloj epidermisa većina molekula prolazi intercelularno, krivudavim putem kroz lipidne dvoslojeve, a tek manji broj hidrofilnih molekula prolazi transcelularno kroz korneocite.

Epidermis je povezan s dermisom preko bazalne membrane. Granična površina između epidermisa i dermisa je valovitog oblika. Nju tvore izdanci dermisa, papile, koji ulaze među izbočine epidermisa, epidermalne grebene (Jurić-Lekić, 1995). Strukturu bazalne lamine čine trilamelarne membrane bazalnih keratinocita i kolagenih vlakana koji spajaju epidermis i dermis, sprječavaju prodor tvari u oba smjera, te štite tkivo od gubitka vode i elektrolita. Hranjive tvari iz cirkulacije dermisa difuzijom prelaze u avaskularni epidermis.

Dermis je načinjen od kolagenskih vlakana i elastina, fibronektina, proteoglikana i glikozaminoglikana (hijaluronske kiseline i dermatan sulfata). Međutim, glavna komponenta ovog sloja su fibroblasti. Ovaj sloj kože je dobro prokrvljen, te sadrži lojnice i znojnice čime značajno utječe na reguliranje tjelesne temperature (Čajkovac, 2000).

1.2. Čimbenici koji određuju boju kože

Ljudi od davnina veliku pažnju pridaju boji kože. Boja kože je ono što prvo zamijetimo kod druge osobe. U prošlosti, upravo je boja kože bila ključan faktor koji je određivao slobodu ili život u ropstvu. Danas se, sasvim suprotno, upravo ulaže velik trud nedavanju važnosti boje kože i poticanju jednakosti, no međutim zdrava, ujednačena boja kože ostaje i dalje ono čemu većina ljudi pridaje veliku važnost.

Boja tijela može potjecati od svjetlosti koju ono samo emitira (zbog povišene temperature, elektronske ekscitacije), ili pak od svjetlosti koju reflektira, tj. propušta. Osnovne karakteristike svake boje su njezin ton (ovisi o frekvenciji emitiranog odnosno reflektiranog zračenja), svjetlost (ovisi o intenzitetu zračenja) i zasićenost (ovisi o čistoći boje, tj. o dodatku crne ili bijele primjese). Ljudsko oko zapaža samo »vidljivo« zračenje, odnosno elektromagnetske valove duljine od približno 380 do 760 nm, te postoje različiti sustavi klasifikacije nijansa boja koji se primjenjuju: Ostwaldova skala, Munsellova specifikacija boja itd. Prema teoriji Th. Younga i H. Helmholtza, ljudsko oko ima tri odvojena receptora osjetljiva za tri osnovne boje (crvenu, zelenu i plavu), a osjet boje nastaje superpozicijom tih triju osnovnih boja; prema tome, ljudsko oko je polikromatično (Heesen, 2015).

Istraživanjem genetske pozadine koja je dovela do nastanka različitosti u boji kože, ustanovljeno je da mutacije na genu SLC24A5 uzrokuju smanjeno stvaranje pigmenta, zbog čega put izgleda svjetlija. Prednost svjetlije puti u sjevernim regijama s manje sunca je što se sintetizira više vitamina D3 (Crawford i sur., 2017). Istraživanjem u Africi u koje je bilo uključeno 2092 osobe iz Etiopije, Tanzanije i Bocvane, identificirane se četiri regije u genomu kod kojih se genetske varijacije povezuju s bojom kože, te šest gena (SLC24A5, MFSD12, DDB1, TMEM138, OCA2 i HERC2) za koje se smatra da imaju utjecaj na pigmentaciju. MFSD12 je regija na kromosomu broj 19 koja kodira za superporodicu proteina transportera. Kod pacijenata

koji imaju vitiligo nađene su snižene razine MFSD12 mRNA u područjima kože bez pigmenta što ukazuje da se vjerojatno radi o autoimunom uništavanju melanocita. HERC2 regija na kromosomu broj 15 se povezuje s bojom oči, (Kayser i sur., 2008), kose i kože (Han i sur., 2008). Ustanovljeno je da su aleli koji određuju svijetlu ili tamnu pigmentaciju na MFSD12, DDB1, OCA2 i HERC2 nastali stotinama tisuća godina prije nastanka „modernog“ čovjeka, te da je tamnija pigmentacija prilagodba ljudskog organizma na gubitak tjelesnih dlaka koje su štatile kožu od štetnog sunčevog zračenja (Crawford i sur., 2017).

Boju kože, uz genetsku pozadinu, određuje ponajviše melanin koji nastaje u melanocitima djelovanjem enzima tirozinaze iz aminokiseline tirozina i metabolita, dopa-e (D'Mello, 2016). Ovaj proces se naziva melanogeneza. Melanociti se nalaze u temeljnom sloju epidermisa. Oni sadrže organele, melanosome, u kojima se melanin sintetizira, pohranjuje, te transportira do keratinocita. Omjer melanocita i keratinocita u epidermisu je otprilike 1:10. Melanosomi se razlikuju u morfologiji i sadržaju. Kod osoba svjetlije puti, melanosomi su okrugli, manje veličine i uobičajeno stvaraju nakupine. Kod osoba tamnije puti, melanosomi su ovalnog oblika te su smješteni u gornjim slojevima epidermisa. Crno-smeđi pigment se naziva eumelanin, a žućkasti do crvenkasto smeđi je feomelanin (Thody i sur., 1991). Različitost u pigmentaciji kože proizlaze iz različitih tipova i količine proizvedenog melanina, veličine melanosoma, te u načinu na koji keratinociti sekvenciraju i razgrađuju melanin. Broj melanocita je podjednak kod svih ljudi, no ono po čemu se razlikuju rase je aktivnost tih stanica. Izloženost ultraljubičastom svjetlu i određenim endogenim čimbenicima dovodi do pojačane melanogeneze.

Drugi bitni čimbenici koji utječu na boju kože su karoten u *stratum corneum*-u i hemoglobin. Utjecaj hemoglobina vidljiv je na mjestima gdje je koža tanja i gdje su kapilare

najbliže površini. S obzirom na boju očiju, kose i kože, ljudi se mogu svrstati u jednu od šest kategorija prema Fitzpatrickovom sustavu klasifikacije (Gogia i sur., 2014). Ovaj sustav se također prilagođava s obzirom na specifičnosti u pojedinim dijelovima svijeta, pa tako postoje npr. modifikacije sustava napravljene kako bi bolje odgovarali određenim specifičnim regijama (Sharma i sur., 2018).

Stupanj do kojega se ljudi međusobno razlikuju u boji kože možda je najbolje vidljiv iz projekta kojeg je 2012. godine započela Angelica Dass. U projektu „Humanae“ fotografije ljudskih portreta usklađuju se s odgovarajućom nijansom Pantone-ove klasifikacije boje (Slika 2). Ovaj projekt ukazuje na gotovo beskrajne različitosti u boji kože te izazove s kojima se suočava kozmetička industrija kada je u pitanju formuliranje i određivanje nijanse topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema. No, u najvećem broju slučajeva, koža nije ujednačene boje te se često razvijaju različiti poremećaji u pigmentaciji ili nedostaci u izgledu kože koje se želi prekriti.



Slika 2. Projekt „Humanae“ Angelice Dass kojim se ukazuje na iznimnu raznolikost u boji kože

ljudi. Preuzeto s: <https://www.angelicadass.com/humanae-project/>

2. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je dati sustavni pregled saznanja o najčešćim dermatološkim problemima kože koji obuhvaćaju akne, vitiligo, psorijazu, melazmu i rozaceju, te o trenutno dostupnim načinima procjene kvalitete života osoba s dermatološkim problemima koji omogućuju praćenje terapijskog uspjeha s obzirom na subjektivno stanje oboljele osobe.

Uz navedeno, cilj istraživanja je također pregledno opisati raspoložive topikalne pripravke koji se koriste za prekrivanje dermatoloških problema kože kroz proučavanje najčešćih sastojaka tih formulacija, te raspraviti potencijalne dodatne učinke koje bi takvi preparati, uz prekrivanje, mogli pružiti oboljelim osobama a kako bi se ubrzao terapijski proces, ali i osigurala sigurnost s obzirom da upotreba kozmetičkih proizvoda u posljednje vrijeme bilježi stalni porast.

Sigurnost proizvoda za prekrivanje je jedan od ključnih čimbenika za oboljele osobe koje takve proizvode nanose svakodnevno, posebno kada se radi o osobama koje takve pripravke nanose na veću površinu tijela i kroz duže vremensko razdoblje čime dolazi do povećane izloženost organizma brojnim sastojcima topikalnog pripravka. S obzirom na kumulativni učinak svakog sastojka, raste mogućnost od nastanka nadraživanja, osjetljivosti ili bilo kakvog štetnog učinka u slučaju da se radi o topikalnom pripravku za koji nije napravljena odgovarajuća procjena sigurnosti. Sveprisutnost kozmetičkih proizvoda u svakodnevnom životu većine ljudi stvara dojam da je riječ o proizvodima koji su apsolutno sigurni, tj. da nemaju nikakve štetne posljedice ili neželjena djelovanja. Stoga je cilj ovoga rada kritički razmotriti neke od sastojaka koji se najčešće koriste u formulacijama za prekrivanje.

Upotreba kozmetičkih proizvoda u dekorativne svrhe u postmodernom društvu gotovo je jednaka, ako ne i veća od njihove terapijsko-profilaktičke svrhe. U ovom radu se uz medicinsku literaturu analizira i literatura koja proučava utjecaj korištenja kozmetičkih proizvoda u svrhu podizanja samopouzdanja, raspoloženja i integracije u određene društvene kontekste kako bi se dao uvid o utjecaju kozmetičkih proizvoda na kvalitetu života oboljelih osoba.

3. Materijal i metode

U izradi specijalističkog rada korišteni su radovi objavljeni u znanstvenim časopisima, stručne knjige iz područja kozmetologije i fiziologije, priručnici iz područja farmacije, te uredbe Europske Unije i Vijeća Europe o lijekovima i kozmetičkim proizvodima. Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Pretraživanjem PubMed baze podataka i znanstvene literature dat je pregled najnovijih saznanja o najučestalijim dermatološkim problemima kože, o psihosocijalnim poremećajima koji su njima uzrokovani, te je načinjen pregledni prikaz različitih metoda koje se koriste kako bi se procijenilo subjektivno i psihosocijalno stanje osobe.

Pretraživanje literature je rađeno u svrhu procjene topikalnih pripravka za prekrivanje, njihovih najčešćih sastojaka, te inovacija u kozmetičkoj industriji i smjera u kojem se kreće razvoj takvih formulacija u svrhu što bolje prilagođenosti potrebama i zahtjevima pacijenta, uz nužno osiguranje sigurnosti i dobrobiti svake osobe.

4. Pregled područja istraživanja i rasprava

4.1. Najčešći dermatološki problemi kože

Postoji niz kroničnih dermatoloških stanja koja mogu značajno narušiti kvalitetu života. Posebno se to odnosi na dermatološke probleme koji su vidljivi na licu, vratu i rukama i time dostupni tuđim pogledima. Ako se ti problemi jave u pubertetu i adolescenciji, kada se mlada osoba izgrađuje i formira, značajno mogu utjecati na samopouzdanje i sliku o sebi. Problematična koža može stvarati dodatne psihosocijalne probleme u ovom osjetljivom, formativnom razdoblju. Ukoliko se stanje krene liječiti uz stručnu pomoć dermatologa na vrijeme, predstavlja u najvećem broju slučajeva tek jedno razdoblje u životu pojedinca s obzirom da su u današnje vrijeme razvijene brojne uspješne terapijske opcije koje obuhvaćaju topikalnu i peroralnu terapiju.

S druge strane, veliki broj dermatoloških problema nastaje kao posljedica djelovanja genetskih i okolišnih čimbenika za koje postoji samo simptomatska terapija, što znači da se ne postiže izlječenje, već se oboljela osoba suočava s činjenicom da će doživotno prolaziti kroz razdoblja poboljšanja i pogoršanja, kao što je npr. slučaj kod osoba s rozacejom. Ponekad, kao npr. kod vitiliga, terapijske su opcije ograničene (Forschner i sur., 2007).

Općenito govoreći poremećaji u pigmentaciji, premda najčešće ne predstavljaju po život opasna stanja, uzrokuju dugotrajan osjećaj frustracije. Osobe koje imaju poremećaj u pigmentaciji, tzv. mrlje boje crvenog vina, izbjegavaju socijalni kontakt, smatraju da stanje njihove kože utječe na profesionalnu karijeru, zavide ljudima zdrave kože, osjećaju se izloženo, anksiozno i depresivno (Lanigan i Cotterill, 1989; Lanigan, 1991). Osobe koje imaju vitiligo i

psorijazu, u odnosu na zdravu populaciju, imaju manje samopouzdanje, te se ne osjećaju ugodno u okruženju drugih ljudi (Porter i sur, 1986).

Korištenje topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema kod tih osoba može biti dobra terapijska opcija s obzirom da je takav pristup siguran, pristupačan, jednostavan za primjenu, te se, s obzirom na širok raspon različitih nijansi boje proizvoda, može prilagoditi tonu kože svake osobe. Iako je terapijski uspjeh u tim slučajevima teško objektivno izmjeriti s obzirom da se radi o subjektivnoj procjeni oboljelih osoba, u istraživanju koje je provedeno na 73 osobe ženskog spola s ozbiljnim poremećajem pigmentacije (što znači da su nedostaci u pigmentaciji vidljivi s udaljenosti od najmanje 1,5 metara, a uključuju melazmu, ožiljke, akne, hiperpigmentacije), zabilježeno je značajno poboljšanje kvalitete života mjereno Skindex, FNE te QOL testovima nakon 2 tjedna i nakon 3 mjeseca (Balkrishnan R, 2005). Ovdje je iznimno bitno istaknuti statistički značajan pomak dobiven u FNE testu kojim je pokazano koliko je bitan psihološki aspekt koji imaju ljudi s obzirom na svoju percepciju o tome kako ih drugi doživljavaju.

4.1.1. Akne

Acne vulgaris je upalna kožna bolest složene patogeneze koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu i koja se očituje kao otvoreni ili zatvoreni komedoni i upalne lezije, uključujući papule, pustule, nodule ili ciste. Akne najčešće nastaju na licu, ali također i na vratu, prsima, gornjem dijelu leđa i ramenima (Foster i Coffey, 2015; Zaenglein i sur., 2016). Sve dobne skupine mogu biti pogođene aknama. Kod novorođenčadi nastaju višestruki maleni eritematozni zatvoreni komedoni na području nosa, na čelu i obrazima i to obično do šestog tjedna starosti. Kasnije u životu, u doba puberteta dolazi do povećane proizvodnje androgenih hormona i pojačanog

rada žlijezda lojnica. U tom razdoblju povećava se i proizvodnja sebuma te razina dehidroepiandrosterona. Pojava komedona smatra se jednim od prvih znakova nastupa puberteta. Pojavljuje se u 80-85% adolescenata i mlađih odraslih osoba (Basta – Juzbašić i sur. 2014).

U odrasloj dobi akne se češće pojavljuju u žena, a kao najvažniji etiološki čimbenici smatraju se hormoni, menstrualni ciklus, naslijeđe, lijekovi, ultraljubičasto zračenje, klima, stres, pušenje i prehrana. Patogeneza akni općenito uključuje pojačano izlučivanje loja, abnormalnu folikularnu epidermalnu proliferaciju, imunološki odgovor, upalnu reakciju, te prisutnost anaerobnih bakterija *Propionibacterium acnes* (Dessinioti & Katsambas 2010; Botros i sur., 2015).

U zapadnim civilizacijama koje pripisuju veliku važnost fizičkoj ljepoti akne imaju izrazito negativan psihosocijalni utjecaj na oboljelog. S obzirom na nemogućnost prikrivanja kožnih lezija, posebice onih koje zahvaćaju kožu lica, akne negativno djeluju na samopouzdanje oboljelih osoba i mogu utjecati na njihov emocionalni, obiteljski i poslovni život (Hosthota i sur., 2016).

4.1.2. Rosacea

Rozacea je kronična bolest kože lica posebno konveksnih dijelova lica kao što su obrazi, čelo, nos i brada (Slika 3). Bolest se javlja kod otprilike 15% populacije, posebno kod žena između 30 i 50 godina. Obilježena je eritemom i teleangiektazijama uz povremenu pojavu papula i pustula. S obzirom na kliničku sliku, postoje četiri primarne podvrste bolesti: eritematoteleangiektatična, papulopustulozna, okularurna i fimatozna rozacea (Šitum M i sur., 2018).

Eritematoteleangiektatična rozacea prepoznaje se po prolaznom ili stalnom crvenilu obraza, osjećajem vrućine i žarenja, te proširenim kapilarama (teleangiektazije). Za drugi oblik, odnosno papulopustuloznu rozaceju karakteristična je pojava prištića, odnosno manjih i većih papula i papulopustuloza na obrazima, čelu i nosu, zbog čega se naziva „akne odraslih“. Kod okularne rozaceje zahvaćeno je područje očiju te se bolest može očitovati kao osjećaj pečenja, "žuljanja" oka, javlja se fotofobija, crvenilo spojnice, vjeđa i bjeloočnica ("crvene oči"). Upala može zahvatiti i druge strukture oka te može dovesti i do ozbiljnih komplikacija. Četvrti podtip rozaceje tipično se pojavljuje kod muškaraca, s karakterističnim gomoljastim, povećanim, kvrgavim nosom koji zovemo rinofima. Terapijske opcije obuhvaćaju topikalnu i peroralnu terapiju, uz redovito čišćenje kože nježnim sredstvima (Rivero i Whitfeld, 2018).

Tijek bolesti karakteriziraju četiri stadija:

- prolazni eritem uslijed emocionalnog stresa ili izloženosti specifičnim toplinskim podražajima („okidači“; eng „trigger“ npr. topli napitci, vrući zrak, alkohol)
- trajni eritem i teleangiektazije

- pojava papula i pustula – hiperplazija lojnica i vezivnog tkiva
- edem (kod muškaraca je učestalo gomoljasto (*phyma*) bujanje na području nosa - *rhinophyma*)

Rozaceju često prate promjene na očima u obliku blefaritisa, konjuktivitisa i keratitisa (*rosacea ophthalmica seu ocularis*).

Terapijske opcije obuhvaćaju topikalnu i peroralnu terapiju, uz redovito čišćenje kože nježnim sredstvima (Rivero i Whitfeld, 2018).



Slika 3. Crvenilo lica, kožne upale i zadebljanje kože (izraženo na području nosa).

Preuzeto s: <https://www.rosacea.org/patients/materials/understanding/faces.php>

4.1.3. Psorijaza

Psorijaza je genetski predisponirano stanje kože koju karakterizira pojava upalnih crvenkastih promjena, plakova, ljuskanja i crvenila oboljele kože koja se pojavljuju uz područja normalne, zdrave kože. Naime, kod pacijenata oboljelih od psorijaze keratinociti prolaze kroz proces ubrzane diferencijacije koji traje 3-5 dana u odnosu na uobičajen proces koji traje 23 dana. Također je poremećen sastav lipida u rožnatom sloju te je slabija povezanost korneocita

zbog čega dolazi do ljuskanja, nastanka psorijatičnih plakova i odvajanja površinskih stanica uz krvarenje (Auspitz znak).

Ovo stanje nastaje kao posljedica različitih egzogenih (poput ozljeda, infekcije, korištenja lijekova) ili endogenih (stres) čimbenika u genetski predisponiranih pojedinaca. Iako točan mehanizam nastanka psorijaze nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da čimbenici poput ozljede mogu potaknuti keratinocyte na lučenje endogenih antimikrobnih peptida čime se potiče razvoj upale uz nastanak psorijatičnog plaka. Dijagnoza se uglavnom temelji na pojavi karakterističnih lezija - dobro razgraničenih eritematoznih crvenih plakova sa srebrno-bijelim ljuskama na površini koji nastaju kao posljedica upale, vaskularne dilatacije, ubrzane epidermalne proliferacije i diferencijacije što je vidljivo histopatološki. Iako bolest može jako varirati ovisno o ozbiljnosti i zahvaćenoj površini kože, najčešća mjesta zahvaćena psorijazom su vlasište (Slika 4), laktovi, koljena te sakralna regija.



Slika 4. Psorijazom zahvaćeno čelo i vlasište.

Preuzeto s : <http://psoriasismedication.org/psoriasis-on-face/>

Istraživanja su pokazala da psorijatični pacijenti mogu imati jako narušenu kvalitetu života, psihosocijalnu stigmatizaciju te mentalne i fizičke probleme usporedive s drugim

značajnim kroničnim bolestima kao što su kronične respiratorne i srčane bolesti, te dijabetes tip II. Također ova skupina pacijenata ima višu stopu depresije i suicidalnih sklonosti u odnosu na zdravu populaciju (Nicholas i Gooderham, 2017). Trenutno ne postoji lijek za psorijazu. Sve terapijske mogućnosti pokušavaju usporiti progresiju bolesti i inducirati remisiju. Glavni cilj terapije je umanjiti kliničke simptome bolesti, usporiti progresiju komplikacija i učiniti cijelu bolest podnošljivijom za pacijenta.

4.1.4. Melasma

Melasma je pojava hiperpigmentacija svijetlo žute do tamno smeđe boje. Ove promjene se najčešće pojavljuju kod žena (u 90% slučajeva), posebno u vrijeme trudnoće na čelu i obrazima, a nazivaju se „trudnička maska“ ili kloazma. Također može doći i do diskoloracije bradavica, genitalija i središnjeg područja na abdomenu (*linea nigra*).



Slika 5. Melazma na obrazima.

Preuzeto s: <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/picture-of-melasma-pregnancy-mask-on-cheek>

U početku su vidljiva smeđa točkasta obojenja koja se postepeno šire u tamno smeđe plakove nepravilnog oblika (Slika 5). Kod oboljelih osoba je broj melanocita podjednak kao u zdravoj populaciji, no njihova je aktivnost povećana. Točan uzrok hiperaktivnosti još uvijek nije poznat. Pretpostavlja se da postoji povezanost između povećane razine ženskih spolnih hormona, ponajviše estradiola, koji dovode do povećane aktivacije melanocita, što rezultira posljedičnim povećanim stvaranjem melanina u epidermisu, uključujući i *stratum corneum*, te posljedični nastanak mrlja. Unutar šest mjeseci od poroda dolazi do spontane regresije hiperpigmentacija. S obzirom na ranije spomenuti utjecaj razine ženskih spolnih hormona, rizična skupina kod koje postoji povećana mogućnost za nastanak melazmi su žene generacijske dobi koje uzimaju kontracepcijske tablete s estrogenom i progestinom.

4.1.5. Vitiligo

Vitiligo je oblik stečene hipopigmentacije ili akromije koji karakterizira postojanje ograničenih područja kože bez pigmenta. Javlja se kao segmentirani unilateralni i bilateralni vitiligo. Unilateralni je rjeđi oblik koji pogađa jednu stranu tijela, jedan dermatom, odnosno specifično područje inervirano određenim živcem. Bilateralni se simetrično javlja na regijama tijela koje su izložene učestalom pritisku ili trenju. Bijele mrlje nastaju kao posljedica razgradnje melanocita u epidermisu uslijed čega se smanjuje i prekida stvaranje melanina (Slika 6). Ova bolest pogađa otprilike 1% populacije, te se smatra da ključnu ulogu imaju

nasljedni faktori (Halder i Chappell, 2009). Vanjska oštećenja kožne barijere, kao što su mikrotraume, ogrebotine, rupture i izloženost pritisku pridonose širenju oboljelih područja.



Slika 6. Vitiligo na dlanu.

Preuzeto s: <https://www.healthdirect.gov.au/vitiligo>

Terapija vitiliga usmjerena je na stimulaciju repigmentacije melanocita te se najčešće u tu svrhu koriste PUVA terapija, UVB terapija, kortikosteroidne kreme, topikalni imunomodulatori, analozi vitamina D₃, laser i obojene kreme (Forschner i sur., 2007).

4.2. Procjena kvalitete života osoba s dermatološkim problemima

Utjecaj dermatoloških problema na kvalitetu života može se provjeriti na nekoliko načina, no pritom je, u svrhe mogućnosti provedbe znanstvenog mjerenja, potrebno definirati kvalitetu života. Naime, radi se o multidimenzionalnom konstrukt koji nije moguće izravno mjeriti, već se radi mjerenje pojedinačnih komponenata. Stoga su razvijeni standardizirani upitnici prema kojima pacijent vrši samoprocjenu. Takav način ispitivanja se, općenito za kožna oboljenja, može provoditi testovima poput Skindex-a (Chren i sur., 1996), Dermatology Life Quality Index (Finalay i Khan, 1994), Dermatology-Specific Quality of Life Instrument (Anderson i Rajagopalan, 1997). Postoje i testiranja specifična za određenu namjenu, odnosno točno određenu bolest: akne - Cardiff Acne Disability Index-a (Motley i Finlay, 1992), psorijaza - Psoriasis Disability Index-a (Finalay i Kelly, 1987) ili rozaceja - RosaQoL (Nichholson i sur., 2007).

4.2.1. DLQI modificirani test (Dermatology Life Quality Index)

DLQI je metoda evaluacije kvalitete života temeljena na upitniku koji sadrži 10 pitanja. Ocjene na pitanja se daju u rasponu od 0 do 3, a pružaju uvid u simptome, dnevnu aktivnost pacijenta, njegovu mogućnost normalnog svakodnevnog rada, osobne odnose s drugim ljudima i zadovoljstvo dosadašnjom terapijom. Ovom metodom mjeri se utjecaj različitih kožnih oboljenja na život pacijenta. Što je veći ukupni rezultat, to je jače izražen štetan utjecaj kožne bolesti na život ispitanika. Ako je DLQI 0 i 1 pacijentova kvaliteta života nije uopće narušena bolešću, 2-5 znači mali učinak na kvalitetu, 6-10 umjereni, dok rezultat iznad 10 znači jaki i ekstremno negativan utjecaj na kvalitetu života (Finalay i Khan, 1994).

4.2.2. Skindex 16 test

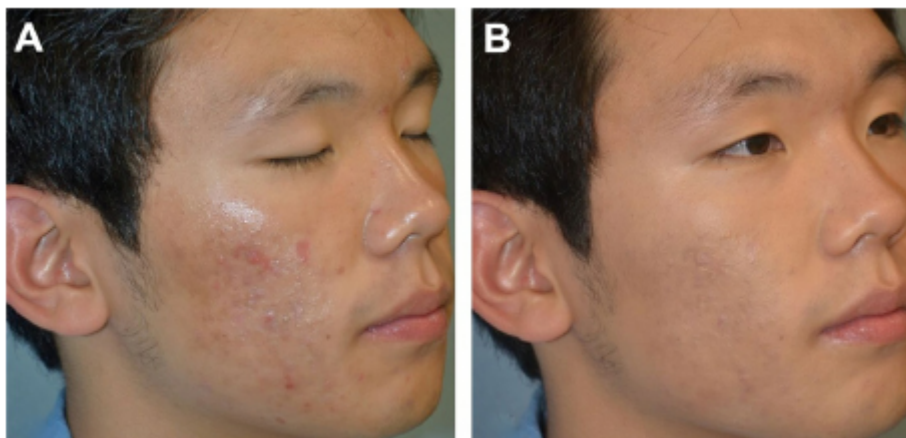
Skindex 16 je metoda evaluacije kvalitete života u kojoj se ispitanicima daje upitnik sa šesnaest pitanja. Odgovori se daju ocjenama od 1 do 7. Ovim upitnikom se mjeri utjecaj stanja kože na kvalitetu života. Ukupan rezultat je u rasponu od 16 do 112 pri čemu niža vrijednost ukazuje na manji učinak stanja kože na raspoloženje, socijalni aspekt života pojedinca, depresiju, strah, bijes, neugodu (Chren i sur., 1996).

4.2.3. FNE test

FNE (eng. *Fear of Negative Evaluation*), odnosno metodu evaluacije kvalitete života u kojoj se ocjenjuje strah od dobivanja negativne procjene drugih osoba razvili su 1969. Watson i Fried. Test se temelji na 12 pojmova koji se klasificiraju ocjenama od 0 do 5 te daju uvid u subjektivni doživljaj ispitanika o tome kako ispitanik smatra da ga drugi procjenjuju i doživljavaju s obzirom na njegovu kožnu bolest te koliko je izražen strah ili zabrinutost od negativnih procjena drugih ljudi (Musa i sur., 2004).

4.3. Topikalni pripravci za prekrivanje dermatoloških problema kože

Od davnih dana je zabilježena primjena različitih proizvoda u svrhu prekrivanja i uljepšavanja kože (Westmore, 2001). Suvremeni pripravci počeli su se razvijati kao simptomatska pomoć pilotima s opeklinama višeg stupnja stradalima u Drugom svjetskom ratu (LeRoy, 2000). Premda najčešće nije moguće postići idealnu nijansu koja bi odgovarala prirodnoj boji kože, takvi proizvodi značajno smanjuju vidljivost različitih problema kože poput akni (Slika 7), vitiliga, psorijaze i rozaceje (Slika 8), što pacijentima donosi značajno psihološko olakšanje posebno kada su problemi locirani na vidljivim, izloženim predjelima kao što su lice, vrat i ruke (Levy i Emer, 2012).

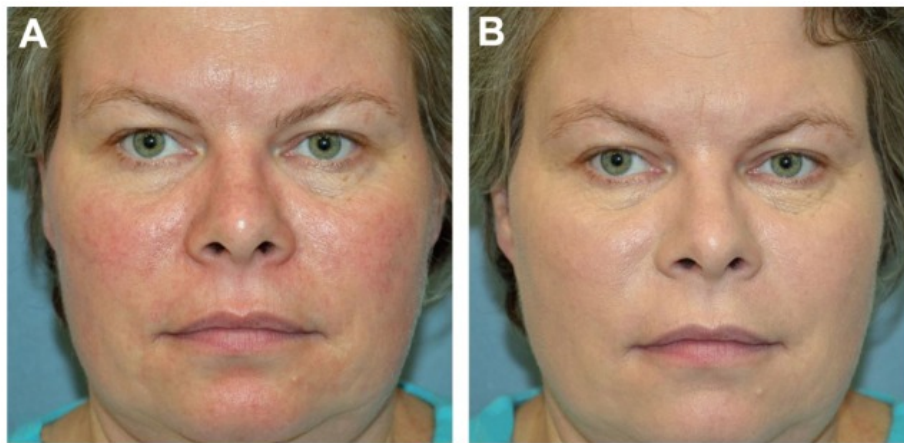


Slika 7. Pacijent s aknama. Na lijevoj slici vidljivo je crvenilo i ožiljci. Na desnoj slici je vidljivo vizualno poboljšanje izgleda kože nakon primjene topikalnih pripravaka za prekrivanje.

Preuzeto s: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496327/#b21-ccid-5-173>)

Važnost pripravaka koji, premda ne djeluju na uzrok problema, već samo na simptome, nije zanemariva s obzirom da je liječenje mnogih kožnih problema dugotrajno te obilježeno relapsima, a pacijenti žele brza i vidljiva poboljšanja. Na potpuni terapijski učinak je često

potrebno čekati nekoliko tjedana ili mjeseci pri čemu pacijenti često prestaju vjerovati da će terapijski uspjeh biti postignut te dolazi do smanjenja suradljivosti. Kod terapije akni čak je zabilježeno i pogoršanje stanja kože u početnim stadijima terapije što dodatno obeshrabruje pacijente (Borghi i sur., 2009). U budućnosti bi potpuna skrb za pacijenta mogla, uz stručnu pomoć dermatologa, uključivati i dodatnu edukaciju pacijenta od strane vizažista koji bi pacijentu objasnio kako na ispravan način koristiti proizvode za prekrivanje s obzirom da se ovim područjem ne bavi medicinsko osoblje.



Slika 8. Pacijentica s rozacejom. Na lijevoj slici vidljivo je crvenilo i teleangiektazije. Na desnoj slici je vidljivo vizualno poboljšanje izgleda kože nakon primjene topikalnih pripravaka za prekrivanje.

Preuzeto s: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496327/#b21-ccid-5-173>

Iako je u strogo medicinskom smislu učinak proizvoda za prekrivanje iluzoran, njihova važnost temelji se na pružanju trenutnog psihološkog osjećaja poboljšanja stanja kože bez izazivanja štetnog učinka na kožu. Pripravci za prekrivanje razlikuju se od uobičajenih kozmetičkih proizvoda po tome što su vodonepropusni, matirajući, te iznimno dobro prijanjaju na kožu. Dostupni su na tržištu u različitim farmaceutskim oblicima - mogu biti formulirani na način da su u praškastom, krutom ili tekućem stanju. Idealni proizvod bi također trebao biti

jednostavan za (samo)primjenu, relativno pristupačan, dostupan, dugotrajan, neškodljiv i prikladne boje kako bi se postigao prirodan izgled.

Proizvodi za prekrivanje najčešće obuhvaćaju pudere čija je namjena ujednačavanje boje i zaglađivanje površine. Puderi mogu biti formulirani na način da su u tekućem, kremastom, krutom ili praškastom obliku, a gotovo uvijek sadrže titanov dioksid i željezove okside kao pigmente. Ponekad se u formuliranju pudera koriste i manje količine ultramarin pigmenta plave boje.

Korektori se koriste na ograničenim područjima na kojima je potreban veći stupanj prekrivanja, nisu prikladni za nanošenje na veće površine jer imaju slabiju razmazivost od pudera, te ukoliko su nanoseni na veću površinu, ne daju prirodan izgled.

Puder u kamenu također najčešće sadržava titan dioksid i talk u većoj količini u odnosu na druge kozmetičke proizvode. Magnezijev karbonat i kaolin se dodaju u svrhu vezanja viška ulja i masti na koži, a magnezijev stearat pospješuje adhezivnost proizvoda na kožu.

Kada je riječ o puderima, četiri najčešća tipa formulacija su:

- 1) emulzije tipa voda u ulju u kojima su pigmenti suspendirani u uljnoj fazi (mineralno ulje, biljno ulje, lanolinski alkohol), a nakon nanošenja formulacije na kožu isparavanjem vode na kožu ostaje sloj pigmenta u ulju
- 2) emulzije tipa ulje u vodi, u kojima je manja količina uljne suspenzije pigmenta emulgirana u većoj količini vode, koje su pogodne za osobe blago suhe ili normalne kože
- 3) formulacije koje ne sadrže ulje, a prikladne su za osobe s masnom kožom gdje se kao zamjena za ulje koriste dimetikon ili ciklometikon

- 4) formulacije koje ne sadrže vodu, imaju vodonepropusna svojstva, a sadrže biljna, mineralna ulja, lanolinske alkohole, sintetske estere te u koje može biti dodana veća količina pigmenta čime se postiže veći stupanj prekrivanja

Kod primjene proizvoda za prekrivanje, najčešće se želi postići korekcija boje kože i/ili kontura. U svrhu prekrivanja boje potrebno je koristiti sredstvo kojim se postiže neprozirnost kako bi se prekrilo neželjeno obojenje kože, ili nanijeti komplementarnu boju čime se neutralizira neželjeni podton. Kod crveno obojenih promjena poput psorijaze, rozaceje ili akni, može se prvo koristiti zeleno obojen proizvod za prekrivanje, nakon čega se nanosi proizvod koji je usklađen s prirodnom bojom kože.

4.3.1. Mogući štetni učinci proizvoda za prekrivanje

Najčešće neželjene reakcije koje se mogu javiti prilikom upotrebe kozmetičkih proizvoda su ograničene na područje kože. Smatra se da alergijske reakcije nastaju zbog prisutnosti konzervansa (kvarterni amonijevi spojevi, formaldehid, imidazolidinil urea, parabeni) i spojeva poput p-fenilendiamina (PPD) i gliceril monotioglikolata. Kožne reakcije se dijele na reakcije preosjetljivosti (alergijski kontaktni dermatitis), reakcije nadraživanja (iritacije), fotoalergijske reakcije te fototoksičnost (Adams i Maibach, 1985).

Kako bi se smanjila vjerojatnost nastanka štetnih učinaka, te kako bi za pacijenta privremeno olakšanje simptoma kožne bolesti bilo što uspješnije, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu, provjeriti postojanje alergija, uzimanje lijekova koji bi mogli utjecati na propisanu ili planiranu terapiju od strane dermatologa i provjeriti koja su očekivanja pacijenta.

4.4. Sastojci koji se koriste u formulacijama topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema kože

Posebnu pažnju potrebno je obratiti na prikladan izbor formulacije za prekrivanje budući da se radi o proizvodima za koje se očekuje svakodnevno korištenje tijekom dužeg perioda te na većim površinama. Iznimno je bitno da su svi sastojci formulacije kompatibilni, toksikološki sigurni, te da su prisutni u granicama propisanim Uredbom (Uredba (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća, 2009). Također je važno da je topikalni pripravak prikladne konzistencije, odgovarajućih organoleptičkih svojstava i otpornosti na ispiranje pod utjecajem znoja ili vode s obzirom da navedeni pripravci značajno pridonose kvaliteti života oboljelih. Svrha pudera jest ujednačavanje boje kože, prekrivanje nepravilnosti i dermatoloških problema, smanjivanje ili sprječavanje sjaja na koži. Formulacije za prekrivanje uz bojila i pigmente kao najznačajnije sastojke, sadrže antioksidanse, konzervanse, UV-filtre, a mogu biti dodani i sastojci koji proizvodu daju određenu specifičnu funkciju.

4.4.1. Pigmenti i boje

Pigmenti i boje su tvari koje su isključivo ili prvenstveno namijenjene bojenju kozmetičkog proizvoda, čitavog tijela ili određenih dijelova tijela putem apsorpcije ili refleksije vidljive svjetlosti. Pigmenti su tvari različitog kemijskog sastava, koje su, za razliku od topljivih boja, netopljivi u ostalim sastojcima pripravka u koji se ugrađuju. Pigmenti su fino dispergirani

u pripravku te na površini kože mogu stvarati stabilan film. Od mnogih svojstava pigmenata najvažnija je njihova boja, koja ovisi o svojstvima apsorpcije, odnosno refleksije vidljivoga dijela spektra. Tako, bijeli pigmenti reflektiraju gotovo sav spektar, crni ga apsorbiraju, a obojeni pigmenti jedan dio spektra apsorbiraju, a ostali dio reflektiraju. Danas se od bijelih pigmenata najčešće koristi titanov dioksid a od obojenih željezovi oksidi i hidroksidi.

Boje i pigmenti se klasificiraju prema indeksu boje (eng. *colour index international- CI*) Američkog udruženja za bojila (*Society of Dyers and Colourists and the American Association of Textile Chemists and Colorists*). Prema navedenom sustavu klasifikacije bojila se mogu označiti na jedan od dva načina: oznakom CI nakon čega slijede primarni deskriptor - generički naziv (*CIGN, Colour Index™ Generic Name*) te brojke (*CIGN, Colour Index™ Constitution Number*). Ovim međunarodnim sustavom kodiranja je omogućena jednoznačna klasifikacija i identifikacija bojila.

Na području Europe, primjenjuje se i sustav „E brojeva“ kojima se uz bojila označavaju antioksidansi, regulatori kiselosti, konzervansi, stabilizatori, emulgatori, zgušnjivači, tvari za sprečavanje zgrudnjavanja, dozvoljeni za primjenu u farmaceutskim, kozmetičkim i prehrambenim formulacijama. Taj sustav obuhvaća gotovo 400 različitih tvari, a nadzire ga Europska agencija za sigurnost hrane (*European Food Safety Agency*) (EFSA).

Što se tiče kozmetičkih proizvoda, Uredbom Europskog parlamenta i Vijeća definiran je popis dopuštenih bojila u Prilogu IV. Tu se nalaze tvari koje boje apsorpcijom i refleksijom, a ne i tvari koje boje fotoluminescencijom, interferencijom ili kemijskom reakcijom (Uredba (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća, 2009).

Prilikom razvoja nove formulacije potrebno je imati u vidu da se nakon nanošenja kozmetičkog proizvoda može dogoditi da uslijed lučenja znoja i loja na površini kože pigmenti tijekom vremena promijene boju jer se uslijed močenja mijenja kut raspršivanja svjetlosti. Iz

tog razloga su razvijene sirovine na bazi silikona i fluorina kako bi se pospješila stabilnost (Tanaka, 1996). Iz istog se razloga u formulacije dodaje porozna silika kako bi adsorbirala višak vlage ili lipida s površine kože.

Najčešće korišteni pigmenti su:

- tinjac/mica
- titanijev dioksid
- željezovi oksidi
- aluminijski hidroksid
- cinkov stearat

Tinjac/mica su skupina slojevitih silikata (filosilikata) kristalne struktura izgrađene od troslojnih paketa. Gornji i donji sloj pojedinoga paketa izgrađen je od tetraedara, a međusloj sadrži oktaedre s kationima magnezija, željeza ili aluminija. Kisikovi su ioni na vrhovima tetraedara, a hidroksidni ioni u međuprostorima. Između ovih struktura se nalaze kationi natrija, kalija ili kalcija, sa ili bez molekula vode. Simetrija im je monoklinska s pseudoheksagonskim habitusom. Tinjci su bezbojni, žuti, zeleni, smeđi ili crni, mekani. Kalaju se duž plohe u listiće. U ovu skupinu spadaju: biotit, lepidomelan, muskovit, flogopit, lepidolit, cinvaldit, paragonit. U kozmetičkim proizvodima imaju funkciju postizanja neprozirnosti, služe kao punilo, sredstvo protiv zgrudnjavanja i kozmetičko bojilo (Cosing: Mica).

Titanijev dioksid ili titanijev (IV) oksid se u kozmetičkim proizvodima koristi i kao bojilo (bijela boja) i kao UV-filter te je stoga njegova koncentracija i primjena ograničena Prilogom IV (popis dozvoljena kozmetička bojila) i Prilogom VI (popis dozvoljenih UV-filtera) Uredbe (Cosing: Titanium dioxide). Uz široku primjenu u kozmetičkoj industriji, on se koristi i u

prehrambenoj industriji kao dozvoljeno prehrambeno bojilo, E171. U prirodi se pojavljuje u tri polimorfne modifikacije: rutil, anatas i brukit, a industrijski se najčešće dobiva obradom rutilne sirovine kloridnom kiselinom pri čemu nastaje titanijev tetraklorid (TiCl_4) koji se potom spaljuje uz nastanak oksida.

Željezovi oksidi su također na popisu dozvoljenih kozmetičkih bojila, a uključuju žutu, narančastu, crvenu i crnu boju. Oni su široko rasprostranjeni u prirodi, te se mogu naći u tlu, vodama, atmosferi i živim organizmima. Morfologija i veličina čestica utječe na njihova magnetska svojstva, adsorpciju, i otapanje. Koriste se kao bojila za hranu i lijekove (Cosing: Iron oxide).

Aluminijev hidroksid se koristi kao sredstvo za postizanje neprozirnosti, no uz to ima i dodatna svojstva. Ovaj sastojak naime služi za podešavanje viskoznosti, kao emolijens, ovlaživač te kao tvar za zaštitu kože (Cosing: Aluminum Hydroxide). Ovaj spoj je bijele ili žućkaste boje, želatinozne teksture, a dobiva se taloženjem iz otopina aluminijevih soli uz pomoć amonijaka. U prirodi se nalazi u obliku minerala hidrargilita monoklinske strukture. Iz amorfne mase kristalizira najprije u rompski bemit (AlOOH) koji prelazi u metastabilni bajerit, $\text{Al}(\text{OH})_3$, a na kraju prelazi u stabilni hidrargilit.

Cinkov stearat je prah bijele boje koji, uz to što je dozvoljeno kozmetičko bojilo, se koristi kao sredstvo protiv zgrudnjavanja i tvar za podešavanje viskoznosti (Cosing: Zinc stearate).

4.4.2. Antioksidansi

Nastanak aktivnih kisikovih radikala može uzrokovati oksidaciju koja ima dvostruki učinak. S jedne strane može doći do destabilizacije pripravka, a s druge strane pospješuje se starenje kože. Iz tog se razloga formulacijama dodaju različite tvari s antioksidacijskim učinkom. Često ovu funkciju ima vitamin E u obliku tokoferola ili njegovog stabilnijeg oblika tokoferilacetata. Drugi prirodni antioksidansi koji se često koriste prilikom formuliranja kozmetičkih proizvoda su askorbinska kiselina (vitamin C), polifenoli i flavonoidi. Od sintetskih antioksidansa najzastupljeniji su butilirani hidroksitoluen (BHT) i butilirani hidroksianisol (BHA).

4.4.3. Konzervansi

Konzervansi su tvari koje su isključivo ili prvenstveno namijenjene očuvanju prikladne mikrobiološke ispravnosti proizvoda, odnosno tvari koje sprječavaju rast mikroorganizama čime se poboljšava stabilnost formulacije posebno kada se radi o kozmetičkim proizvodima na bazi vode. Iako postoje brojne rasprave o potencijalnoj štetnosti konzervansa, oni su strogo regulirani u Prilogu V Uredbe Europske Unije, te postoji popis 59 dozvoljenih konzervansa i najvećih dopuštenih koncentracija koje se mogu nalaziti u gotovoj formulaciji (Uredba (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća, 2009). Sintetski konzervansi su povoljniji u odnosu na prirodne, a glavne skupine sintetskih konzervansa su organohalogeni (triklosan, metilizotiazolinon, metilkloroizotiazolinon), aldehidi (formaldehid, benzilhemiformal, diazolidinil urea), glikolni eteri (fenoksietanol, 2-butoksietanol), te parabeni (methylparaben,

ethylparaben, propilparaben, butilparaben, izobutilparaben). Tvari koje su klasificirane kao prirodni konzervansi su benzojeva, sorbinska i salicilna kiselina te alkohol.

4.4.4. UV-zaštita

Topikalni pripravci za prekrivanje dermatoloških problema kože kao glavnu funkciju nemaju UV zaštitu te je prilikom izbora odgovarajućeg proizvoda za pacijenta glavni kriterij izbora prvenstveno boja proizvoda, a ne UV zaštita. Bez obzira na to, budući da su dermatološki pacijenti populacija koja ima osjetljiviju kožu u odnosu na zdrave osobe, često se u proizvode za prekrivanje dodaju i UV-filtri.

UV-filtri su tvari koje su isključivo ili prvenstveno namijenjene zaštiti kože od određenih UV zračenja putem apsorpcije, refleksije ili raspršivanja UV zračenja (Uredba (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća, 2009). UV-filtri se dodaju kako bi se spriječilo stvaranje ciklobutanskih dipirimidinskih dimera, pojava genskih mutacija, oksidacijski stres, imunosupresija, te rak kože (Glanz i sur., 2007). Za određivanje prikladnog stupnja zaštite potrebno je utvrditi tip kože što se radi prema Fitzpatrikovoju klasifikaciji, tj. podjeli na šest tipova od svjetlije prema tamnijoj boji kose, očiju i kože, te sklonosti razvoju crvenila nakon izlaganja suncu (Čajkovac, 2005).

U svrhu zaštite od UV-zračenja koriste se:

- UV-filtri, koji selektivno apsorbiraju UV-zračenje i mijenjaju ga u manje štetno dugovalno zračenje
- pigmenti, koji djeluju kao fizička barijera te štite kožu reflektirajući Sunčeve zrake

Suvremeni UV-filtri trebaju biti učinkoviti u sprečavanju štetnih djelovanja UV-A i UV-B zračenja, moraju biti kemijski stabilni, nehlapljivi i otporni na znojenje. Oni smiju neznatno prodirati u kožu, ne smiju bojiti kožu i trebaju biti bez mirisa i okusa, te toksikološki prihvatljivi, podnošljivi za kožu i sluznicu. Kombiniranjem pigmenata i UV-filtera dobiva se viši zaštitni faktor. Kod topikalnih pripravaka za prekrivanje pigmenti poput titanovog dioksida i cinkovog oksida uz funkciju bojila, pružaju i UV zaštitu.

4.4.5. Sastojci topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema s dodatnim funkcijama

Dermatološki problemi kože koji se najčešće javljaju u populaciji i koje pacijenti žele prekriti su akne, rozaceja, psorijaza, melazma i vitiligo. Kod nekih od navedenih stanja potrebno je smanjiti upalu i crvenilo, smanjiti ljuštenje kože, postići izbjeljivanje ili pak potaknuti stvaranje pigmenta. S obzirom na različite potrebe koje su određene stanjem kože, u formulacije topikalnih pripravaka moguće je dodavati i tvari specifične funkcije prilagođene točno određenoj skupini pacijenata.

Kod upalnog stadija akni preporučljivo je umjesto fluida koristiti puder koji ima terapijsko djelovanje sa salicinom kiselinom (Zheng i sur., 2019) koja pospješuje ekfolijaciju, što daje osjećaj glatke kože, ima antimikrobna svojstva, prodire u *stratum corneum*, smanjuje izlučivanje sebuma, a nema potencijal za izazivanje nadraživanja kao alfa hidroksi kiseline. Također se preporučuje izbjegavati formulacije na bazi ulja, a koristiti one na bazi dimetikona koji adsorbira višak masnoće te ima matirajući učinak (Goh i sur., 2016).

Kod melazme i drugih poremećaja hiperpigmentacije najčešće se koriste sastojci koji imaju depigmentirajuće djelovanje. Oni svoj učinak postižu tako što inhibiraju produkciju melanina u melanocitima, smještenim u bazalnom sloju epidermisa, posvjetljuju postojeći melanin ili utječu na stupanj transporta melanina u površinske slojeve epidermisa. Djelovanjem depigmentirajućih agensa u površinske slojeve epidermisa ulazi manje pigmenta (melanina) što se očituje smanjenom pojavom mrlja i pjega na koži. Vitamin C ulazi u interakcije s ionima bakra u aktivnom mjestu tirozinaze čime blokira aktivnost ovog enzima, no nisu svi oblici vitamina C dovoljno stabilni niti u mogućnosti da budu transportirani do dermisa (Al-Niaimi i Chiang, 2017). Magnezij askorbil fosfat (MAP) se smatra idealan za primjenu u dermatokozmetičkim preparatima zahvaljujući stabilnosti te time najprikladnijim i najučinkovitijim oblikom vitamina C. Osim što djeluje kao izvrstan depigmentirajući agens, stimulira sintezu kolagena i djeluje antioksidacijski na slobodne radikale te inhibira matriksne metaloproteinaze, čime višestruko djeluje na zdravlje i izgled kože. Kombinacijom vitamina C i vitamina E postižu se značajno bolji rezultati vezani uz inhibiciju melanogeneze (Wang i sur., 2018). Blokiranje transporta već nastalog melanina do površine epidermisa se može postići korištenjem niacinamida (Navarrete-Solís, 2011).

Hidrokinon je vjerojatno najpoznatiji i najučinkovitiji depigmentirajući agens koji se koristi u SAD-u u OTC pripravcima (<2%) kao receptni lokalni dermatik (>4%) i u mnogim magistralnim pripravcima za depigmentaciju (2-10%). Dugi je niz godina on bio glavni sastojak za liječenje postupalnih hiperpigmentacija (npr. koje se javljaju nakon akni) i kod melazme (Navarrete-Solis i sur., 2011), no postao je vrlo diskutabilan zbog česte nuspojave tzv. ohronoze, kojom još više potiče diskoloraciju kože i pretjerano posvjetljivanje, djelujući citotoksično na melanocite (Nordlund, 2006). Vrlo često se kombinira s tretinoinom te glikolnom, kojičnom i azelatnom kiselinom.

Sve popularnija alternativa sintetski aktivnim sastojcima su iznimno učinkoviti fitoekstrakti poput ekstrakta uljane repice (*Brassica napus L.*) (Sena i sur., 2017), Taj ekstrakt blokiranjem enzima tirozinaze sprječava nastanak novog suvišnog melanina i eliminira već nastali melanin, te ga transportira prema površinskim slojevima epidermisa, slično kao i derivat vitamina B3, niacinamid (Navarrete-Solís i sur., 2011).

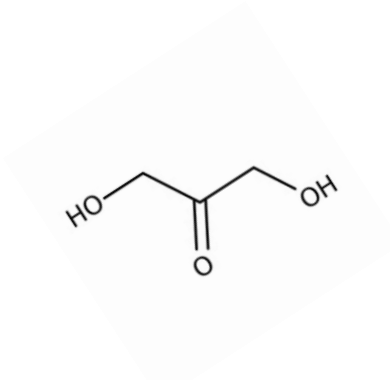
Inhibicija tirozinaza može se postići korištenjem derivata rezorcinola i elaginske kiseline. Naime, rezorcinol klinički dokazano smanjuje UV-induciranu pigmentaciju te ima učinak izbjeljivanja postojećih hiperpigmentacijskih mrlja (Dahl i sur., 2013).

Elaginska kiselina je prirodno prisutan polifenol koji se koristi u koncentraciji 0,5% u svrhu smanjenja oksidacije melanina. Ona djeluje na sintezu IL-8 i stvaranje anti-PEG2 u keratinocitima, čime se postiže smanjenje pigmentacije, broja tamnih mrlja, te se povećava stupanj homogenosti kože i subjektivan dojam o ljepšem izgledu te efekt izbjeljivanja tijekom trojedne primjene (Dahl i sur., 2013).

S obzirom da je otkriveno kako fibroblasti također imaju značajnu ulogu na melanogenu tako što izlučuju određene faktore, njihovu aktivnost moguće je modulirati primjenom adenzina (Duval i sur., 2014).

S druge strane, kada se želi postići sasvim suprotan učinak, odnosno kada nije potrebno izbjeljivanje, već efekt tamnije kože, pacijentima su na tržištu dostupni različiti proizvodi za samotamnjenje. Oni se koriste u svrhu prekrivanja oboljelih područja koja su svjetlije boje u odnosu na zdravu kožu. Glavna djelatna tvar u proizvodima za samotamnjenje je 1,3-dihidroksiaceton (DHA) (Slika 9) koji veže aminokiseline u *stratum corneum*-u uslijed čega nastaju smeđe obojeni produkti. DHA se dobiva mikrobiološkom fermentacijom iz glicerola, a na površini kože s proteinom keratinom stupa u tipičnu Maillardovu reakciju uz nastanak

polimernog produkta, melanoida, koji je lancima lizina vezan uz *stratum corneum* (Nguyen i Kochevar, 2003).



Slika 9. Struktura 1,3-dihidroksiacetona.

Preuzeto s: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/1158/11>

Proizvodi za samotamnjenje se moraju nanositi nekoliko puta tjedno jer se obojenost kože smanjuje ekfolijacijom gornjih slojeva stanica rožnatog sloja epidermisa. Prema istraživanju na pacijentima s vitiligom, dihidroksiacetone je sigurna i prihvatljiva terapijska opcija, te je korištenjem 6% kreme postignuto zadovoljstvo kod 90% pacijenata (Rajatanavin i sur., 2008). Europska komisija smatra ga sigurnim sastojkom za korištenje u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji do 10%, te u sprejevima (s obzirom na izloženost inhalcijskim putem) u koncentraciji do 14% (SCCS, 2010).

4.5. Procjena sigurnosti topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema kože

Iako je koža iznimno učinkovita kao barijera, molekule određenih karakteristika mogu putem kože doći do sistemske cirkulacije i uzrokovati toksičan učinak. Primjer ovoga svojstva su hepatotoksični pirolizidin alkaloidi koji se nalaze u gavezu (*Symphytum officinale*, L. *Boraginaceae*) (Jedlinszki i sur., 2017). Neki konzervansi, sredstva za povećanje stabilnosti, mineralni pigmenti i boje mogu uzrokovati nadraživanje ili alergijske reakcije odnosno mogu imati štetan učinak na ljudsko zdravlje (Kaličanin i Velimirović, 2016).

Sukladno navedenom, vrši se procjena sigurnosti za sve kozmetičke pripravke na području Europe uključujući i topikalne pripravke namijenjene za prekrivanje dermatoloških problema. Smatra se da je kozmetički proizvod siguran za upotrebu ukoliko su sigurni svi sastojci predmetne formulacije u odgovarajućim količinama uzimajući u obzir i površinu izloženosti. Prema Uredbi Europskog parlamenta i Vijeća o kozmetičkim proizvodima br. 1223/2009, puderi pripadaju skupini kozmetičkih proizvoda koji se ne ispiru s kože. Upravo zbog dugotrajnog kontakta s kožom postoji povećan rizik od nastanka štetnih učinaka u odnosu na kozmetičke proizvode koji se ispiru s kože. Kada se procjenjuje sigurnost topikalnog pripravka za prekrivanje dermatoloških problema kože, potrebno je uzeti u obzir radi li se o proizvodu koji će u razumno predvidljivim uvjetima biti primjenjivan na području lica, vrata, ruku, dlanova, nogu ili cijeloga tijela. Poseban oprez je potreban kod određivanja sadržaja bojila, konzervansa i UV filtera, te je također važno utvrditi ukupnu izloženost tijela teškim metalima kao što su olovo i kadmij (Uredba (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća, 2009). Za sve sastojke se procjenjuje mogućnost izazivanja dermatotoksičnosti što obuhvaća reakcije nadraživanja kože i očiju, izazivanje osjetljivosti kože, te fototoksičnost. Također se kontroliraju parametri sistemske toksičnosti, što znači akutna, subkronična i kronična toksičnost, genotoksični, mutageni, karcinogeni i reproduktivno toksični potencijal. Korištenje karcinogenih, mutagenih, reproduktivno toksičnih sastojaka (CMR sastojci) je zabranjeno u

kozmetičkim proizvodima (Uredba (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća, 2009). Genotoksičnost odnosno mutagenost se ispituje najčešće korištenjem bakterija ispitivanjem genetskih mutacija, korištenjem stanica sisavaca i ispitivanjem kromosomskih aberacija. U slučaju pozitivnih rezultata dobivenih ispitivanjima, mogu se provesti dodatna ispitivanja poput UDS-testa, mikronukleus testa, te komet testa (Kirkland i sur., 2007).

S obzirom da je Uredbom (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 2013. godine zabranjeno ispitivanje kozmetičkih proizvoda na životinjama, procjena sigurnosti vrši se pretraživanjem objavljenih znanstvenih radova. Ovakva je situacija trenutno izazovna za kozmetičku industriju (Adler i sur., 2011; Basketter i sur., 2013) s obzirom da za sada nema prihvaćenih zamjenskih modela ispitivanja senzibilizacije koji ne uključuju životinje (Izvešće EURL ECVAM), posebno ako se uzme u obzir činjenica da je senzibilizacija složen proces koji obuhvaća aktivaciju brojnih mehanizama te kaskadne reakcije (Bauch i sur., 2011; Bauch i sur., 2012). U predviđanju potencijala za izazivanje senzibilizacije, za svaki pojedini sastojak, razmatra se potencijal tvari za kovalentno vezanje na proteine, upalni odgovor keratinocita i aktivacija dendritičnih stanica pri čemu su trenutno dostupne *in silico* metode (SEURAT, Tox21) još uvijek u fazi razvoja i u procesu potvrđivanja stupnja točnosti (Teubner i sur., 2013).

Tipična procjena sigurnost bilo kojeg kozmetičkog proizvoda, pa tako i topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema obuhvaća četiri elementa:

- 1) procjenu opasnosti koja se temelji na intrinzičnim svojstvima tvari utvrđenim kroz *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, *in silico* metode, „*read-across*“ podatke, kliničke studije, pojedinačne slučajeve (eng. *case-report*), epidemiološke studije te postmarketinško praćenje
- 2) procjenu izloženosti ovisno o funkciji kozmetičkog proizvoda koju je odredio proizvođač, što za skupinu topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških

problema znači da pripadaju skupini kozmetičkih proizvoda koji se ne ispiru; ovom procjenom su također obuhvaćene situacije u kojima se procjenjivani kozmetički pripravak koristi u razumno predvidljivim uvjetima, količina pripravka koji se nanosi, učestalost nanošenja pripravka, ukupna površina kože koja je proizvodu izložena, trajanje izloženosti, specifične skupine i izloženost određenog dijela kože suncu

3) ovisnost doze i učinka, što je kod većine sastojaka vrijednost dobivena u ispitivanjima na životinjskim modelima koja su provedena prije 2013. godine ili su podaci uzeti iz baze podataka farmaceutske industrije gdje je korištenje životinja u istraživačke svrhe dopušteno; pri tome se razmatraju ključni parametri:

- NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) - količina sastojka koja kod ispitivanih životinja ne uzrokuje štetne i neželjene učinke
- LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) - najniža doza sastojka koja u ispitivanjima uzrokuje mjerljive neželjene učinke
- BMD (Benchmark Dose Lower Limit) - noviji parametar koji preporučuje Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) i Svjetska zdravstvena organizacija (WHO)

4) procjenu rizika koja se utvrđuje računanjem granice sigurnosti (MoS = Margin of Safety) kroz omjer NOAEL, LOAEL ili BMDL u odnosu na sistemsku izloženost (SED = Systemic Exposure Dose)

Na ovaj način provjerava se koliki je rizik pojedinačnog sastojka u formulaciji da se apsorbira putem kože te uzrokuje neželjene sistemske učinke. Sastojci male molekularne mase i hidrofobnog karaktera lakše prolaze kroz kožnu barijeru. S druge strane, sastojci čija je molekularna masa veća od 500 Da, koji imaju tendenciju biti u ioniziranom obliku, a za koje je

koeficijent distribucije između oktanola i vode $\text{Log } P_{ov} \leq -1$ ili ≥ 4 , topološki polarne površine $>120 \text{ \AA}^2$ i točke vrelišta $> 200^\circ\text{C}$, imaju nizak stupanj dermalne apsorpcije te se smatra da se najvećim dijelom zadržavaju u *stratum corneum*-u.

Iz tog razloga potrebno je detaljno poznavati fizikalno-kemijske karakteristike, molekularnu masu, čistoću sirovine i sadržaj onečišćenja, topljivost, koeficijent distribucije, tlak para za hlapljive sastojke, homogenost i stabilnost sirovine. Kako je veličina molekule jedan od bitnijih faktora, posebni su zahtjevi postavljeni od strane europskih regulatornih tijela vezani za nanomaterijale.

Različiti kozmetički proizvodi klasificirani su u odvojene kategorije pa su npr. topikalni pripravci u klasi kozmetičkih proizvoda koji se ne ispiru s kože, za koje je pretpostavljena količina proizvoda prilikom jednog nanošenja na lice 1,54 g ili npr. za tijelo 7,82 g. Kada se uzme u obzir težina odrasle osobe, koja prema Europskim standardima iznosi 60 kg, relativna dnevna količina nanesenog proizvoda je 24,14 mg/kg tjelesne težine na dan za kremu i 123,2 mg/kg tjelesne težine na dan za pripravke koji se nanose na područje cijelog tijela. Kod pripravaka koji se ne ispiru, u procjenama se koristi retencijski faktor 1 koji označava da 100% nanesene količine kozmetičkog pripravka ostaje na površini kože (za razliku od npr. kozmetičkih proizvoda koji se ispiru poput gelova za tuširanje).

Izračunata dnevna izloženost se stoga ne umanjuje, te je kod pretpostavljene frekvencije nanošenja jednom na dan, izračunata dnevna izloženost jednaka količina proizvoda prilikom jednog nanošenja, a izračunata relativna dnevna izloženost jednaka relativnoj dnevnoj količini nanesenog proizvoda.

Kod topikalnih pripravaka koji se koriste za prekrivanje dermatoloških problema, s obzirom na to da razumno predviđena upotreba ovih formulacija uključuje nanošenje proizvoda svaki dan tijekom dužeg razdoblja, potrebno obratiti pažnju na kumulativnu izloženosti

konzervansima jer se jedna vrsta konzervansa može nalaziti u formulacijama različitih proizvoda koje koristi ista osoba. Također je važna i (ne)komedogenost formulacije. Naime, neki od pigmenata mogu imati komedogeni učinak (Fulton i sur., 1984) što bi dodatno pogoršalo stanje kože i imalo učinak suprotan željenom.

5. Zaključak

Koža je iznimno bitan organ koji je uvijek izložen okolini, te uz brojne fiziološke funkcije ima važnu ulogu u predstavljanju pojedinca široj ljudskoj zajednici. Budući da je iznimno važan aspekt čovjekova života njegovo socijalno okruženje, oduvijek je na različite načine bilo bitno osigurati što bolji status u društvu. Jedan od načina ostvarivanja željenog dojma je i ljudsko tijelo, odnosno njegov vanjski izgled te stoga ne čudi da je od samog svog nastanka čovjek pokušavao uljepšati svoju vanjštinu. Brojnim je ispitivanjima potvrđeno da upravo koža ima velik utjecaj na subjektivni doživljaja o izgledu svake osobe te na psihičko zdravlje pojedinca. Iako osoba s kroničnim dermatološkim problemima dolazi liječniku zbog liječenja istih, dermatolozi se ne bi trebali libiti ordinirati prekrivanje kao dopunsku terapiju. Dermatološki problemi su kronični i izmjenjuju se razdoblja poboljšanja i pogoršanja. Kod osoba koje pate od ovakvih poremećaja je osim terapije, potrebno ponuditi i medicinsko prekrivanje koje omogućava trenutačno optičko poboljšanje i značajno doprinosi kvaliteti života. Na taj način osobe s problematičnom kožom imaju vremena čekati pozitivan odgovor na terapiju. Stoga bi proizvodi za prekrivanje trebali biti preporučeni odmah u dermatološkim ordinacijama gdje bi se ujedno vršila i edukacija.

Osobito je važno da su puderi koji se savjetuju pacijentima visoko korektivni i postojani, kako bi pružali zaštitu tijekom cijelog dana. Neprestane inovacije u području kozmetičke industrije uz svoju osnovnu ulogu njege i uljepšavanja vanjskog izgleda nastoje postići i dodatne funkcije. Važnost topikalnih pripravaka za prekrivanje dermatoloških problema s obzirom da se kod velikog broja pacijenata radi o doživotnom stanju (vitiligo, rozaceja), ili da je riječ o promjenama koje se događaju o osjetljivim razdobljima života kao što je npr. pojava akni tijekom puberteta je prilično značajna što je potvrđeno brojnim studijama.

Suvremeni dermokožmetički pripravci namijenjeni za prekrivanje moraju biti neškodljivi za kožu, moraju imati optimalan omjer učinkovitosti i podnošljivosti, a ujedno mogu biti i komplementarna terapija.

6. Literatura

Adams RM, Maibach HI. A five-year study of cosmetic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:1062-9.

Adler S, Basketter D, Creton S i sur. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects *Arch Toxicol* 2011;85:367-485.

Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017;10:14-7.

Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:41–50.

Balkrishnan R, McMichael JA, Hu JY, Camacho FT i sur. Corrective cosmetics are effective for women with facial pigmentary disorders. *Cutis* 2005;75:181-7.

Basketter D, Alepee N, Casati S i sur. Skin sensitisation – Moving forward with non-animal testing strategies for regulatory purposes in the EU. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013;67:531-5.

Basta – Juzbašić, A. i sur. Bolesti lojnica, akne i srodne bolesti. *Dermatovenerologija, Zagreb, Medicinska naklada*;2014, str.37-43.

Bauch C, Kolle SN, Fabian E i sur. Intralaboratory validation of four in vitro assays for the prediction of the skin sensitizing potential of chemicals. *Toxicol In Vitro* 2011;25:1162-8.

Bauch C, Kolle SN, Ramirez T i sur. Putting the parts together: Combining in vitro methods to test for skin sensitizing potentials. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;63:489-504.

Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Virgili A, Bettoli V. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology* 2009;218:178–80.

Botros PA, Tsai G, Pujalte GGA. Evaluation and management of acne. *Prim Care* 2015;42:465-71.

Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM i sur. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin diseases: reliability, validity and responsiveness. *Clin Pediatr* 1996;107:707–13.

CosIng: Aluminium Hydroxide. *Dostupno na: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=74215, pristupljeno: siječanj 2019.*

Cosing: Iron oxide. *Dostupno na: <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.results>, pristupljeno: siječanj 2019.*

Cosing: Mica. Dostupno na: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=35360, pristupljeno: siječanj 2019.

Cosing: Titanium dioxide. Dostupno na: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=31184, pristupljeno: siječanj 2019.

Cosing: Zink stearate. Dostupno na: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=38977, pristupljeno: siječanj 2019.

Čajkovic M. Kozmetologija. Jastrebarsko, Naklada Slap;2000, str. 25-31.

D'Mello S, Graeme J, Finlay BC i sur. Signaling Pathways in Melanogenesis. Int J Mol Sci 2016;17: 1144.

Dahl A, Yatskayer M, Raab S, Oresajo C. Tolerance and efficacy of a product containing ellagic and salicylic acids in reducing hyperpigmentation and dark spots in comparison with 4% hydroquinone. J Drugs Dermatol 2013;12:52-8.

Dessinioti C, Katsambas AD. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: Facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:2-7.

Duval C, Cohen C, Chagnoleau C, Flouret V, Bourreau E, Bernerd F. Key regulatory role of dermal fibroblasts in pigmentation as demonstrated using a reconstructed skin model: impact of photo-aging. PLoS One. 2014;9:9.

EFSA European Food Safety Authority. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120130b>, pristupljeno: siječanj 2019.

EURL ECVAM progress report on the development, validation and regulatory acceptance of alternative methods (2010-2013). Dostupno na: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4289db93-bfce-4a18-91e0-18f56e4376df/language-en>, pristupljeno: siječanj 2019.

Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis - an index of disability. Clin Exp Dermatol 1987;12:8-11.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;19:210-6.

Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy--evidence-based analysis of the literature. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5:467-75.

Foster KT, Coffey Cynthia W. Acne. U: Handbook of Nonprescription Drugs: An interactive Approach to Self-Care, 18th Edition. Krinsky DL, Ferreri SP, Hemstreet BA, Hume AL, Newton

GD, Rollins CJ, Tietze KJ, urednici, Washington DC, American Pharmacists Association, 2015, str. 685-697.

Glanz K, Buller DB, Saraiya M. Reducing ultraviolet radiation exposure among outdoor workers: state of the evidence and recommendations. *Environ Health* 2007;6:22.

Gog CL, Noppakun N, Micali G i sur. Meeting the Challenges of Acne Treatment in Asian Patients: A Review of the Role of Dermocosmetics as Adjunctive Therapy. *J Cutan Aesthet Surg* 2016;9: 85–92.

Gogia R, Maxwell Binstock BS, Ryutaro H, Boscardin JW i sur. Fitzpatrick skin phototype is an independent predictor of squamous cell carcinoma risk after solid organ transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:585–91.

Halder RM, Chappell JL. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:86-92.

Han J, Kraft P, Nan H i sur. A genome-wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation. *PLOS Genet* 2008;16:4.

Heesen Remco. The Young-(Helmholtz)-Maxwell Theory of Color Vision. *Dostupno na: http://philsci-archive.pitt.edu/11279/1/The_Young-%28Helmholtz%29-Maxwell_Theory_of_Color_Vision.pdf, pristupljeno: siječanj 2019.*

Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol* 2017;26:659-67.

Hosthota A, Bondade S, Basavaraja V. Impact of acne vulgaris on quality of life and self-esteem. *Cutis* 2016;98:121-4.

Jedlinszki N, Balazs B, Csányi E, Csupor D. Penetration of lycopsamine from a comfrey ointment through human epidermis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;83:1-4.

Jurić-Lekić G. Koža. U: *Osnove histologije*. Bradamante Ž, Kostović-Knežević Lj, urednici, Zagreb, Školska knjiga, 1995, str. 359-368.

Kaličanin B, Velimirović D. A Study of the Possible Harmful Effects of Cosmetic Beauty Products on Human Health. *Biol Trace Elem Res* 2016;170:476-84.

Kayser M, Liu F, Janssens W i sur. Three genome-wide association studies and a linkage analysis identify HERC2 as a human iris color gene. *Am J Hum Genet* 2008;82:411–23.

Kirkland DJ, Aardema M, Banduhn C i sur. In vitro approaches to develop weight of evidence (WoE) and mode of action (MoA) discussions with positive in vitro genotoxicity results. *Mutagenesis* 2007;22:161-75.

Lanigan S, Cotterill JA. Psychological disabilities amongst patients with port wine stains. *Br J Dermatol* 1989;121:209-15.

Lanigan S. The stigma of port wine stains. *Br J Hosp Med* 1991;45:274-6.

LeRoy L. Camouflage therapy. *Dermatol Nurs* 2000;12:415-42.

Levy LL, Emer JJ. Emotional benefit of cosmetic camouflage in the treatment of facial skin conditions: personal experience and review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2012;5:173–82.

Maor D, Chong AH. Rosacea. *Aust Fam Physician* 2017;46(5):277-81.

Mitsui T. ur. *New Cosmetic Science*, 1st ed. Amsterdam, Elsevier, 1997, str. 4-21.

Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:1–3.

Musa C, Kostogianni N, Lépine JP. The Fear of Negative Evaluation scale (FNE): psychometric properties of the French version. *Encephale* 2004;30:517-24.

Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, et al. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract* 2011;2011:379173.

Nguyen B. C., Kochevar I. E., Factors influencing sunless tanning with dihydroxyacetone. *Br J Dermatol* 2003;149:332–40.

Nicholas MN, Gooderham M. Psoriasis, Depression, and Suicidality. *Skin Therapy Lett* 2017;223:1-4.

Nicholson K, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:213–21.

Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:781–7.

Porter J, Beuf AH, Lerner A i sur. Psychosocial effect of vitiligo: a comparison of vitiligo patients with “normal” control subjects, with psoriasis patients, and with patients with other pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:220-4.

Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J Dermatol* 2008;47:402-6.

Rivero AL, Whitfeld M. An update on the treatment of rosacea. *Aust Prescr* 2018;411:20–4.

SCCS Notes. The sccs notes of guidance for the Testing of cosmetic ingredients and Their safety evaluation 10th revision. *Dostupno na:*
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf, pristupljeno: siječanj 2019.

SCCS Scientific Committee on Consumer Safety OPINION ON Dihydroxyacetone
SCCS/1347/10 9th plenary meeting on 14 December 2010. *Dostupno na:*
https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_048.pdf,
pristupljeno: siječanj 2019.

SDC & AATCC. The Society of Dyers and Colourists and AATCC. *Dostupno na:* <https://colour-index.com/introduction-to-the-colour-index>, *pristupljeno: siječanj 2019.*

Sena LM, Zappelli C, Apone F i sur. Brassica rapa hairy root extracts promote skin depigmentation by modulating melanin production and distribution. *J Cosmet Dermatol* 2018;17:246-57.

Sharma VK, Gupta V, Jangid BL, Pathak M. Modification of the Fitzpatrick system of skin phototype classification for the Indian population, and its correlation with narrowband diffuse reflectance spectrophotometry. *Clin Exp Dermatol* 2018;43:274-80.

Šitum M, Sjerobabski Masnec I, Bolanča Ž. Bolesti lojnica i folikula dlaka i bolesti vlasišta. U: Šitum M i sur. *Dermatovenerologija udžbenik i atlas*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018: 270-72.

Tanaka: Inorganic compound-coated pigments and cosmetics using the same. *Dostupno na:*
<https://patents.google.com/patent/US6355260B1/en>, *pristupljeno: siječanj 2019.*

Teubner W, Mehling A, Schuster PX i sur. Computer models versus reality: How well do in silico models currently predict the sensitization potential of a substance. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013;67:468-85.

Thody JE, Higgins M, Wakamatsu K i sur. Pheomelanin as well as Eumelanin Is Present in Human Epidermis. *Jur Invest Derm* 1991;97:340-4.

Uredba (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 30. studenoga 2009. o kozmetičkim proizvodima. *Dostupno na:* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=celex%3A32009R1223>, *pristupljeno: siječanj 2019.*

Wang K, Jiang H, Li W, Qiang M, Dong T, Li H. Role of Vitamin C in Skin Diseases. *Front Physiol* 2018;9:819.

Westmore GM. Camouflage and Makeup preparations. *Clinics in Dermatology* 2001;19:406-12.

Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ i sur. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:945-73.

Zheng Y , Songchao Y, Yue X i sur. Efficacy and safety of 2% supramolecular salicylic acid compared with 5% benzoyl peroxide/0.1% adapalene in the acne treatment: a randomized, split-face, open-label, single-center study, *Cutan Ocul Toxicol* 2019;38:48-54.