

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:015593>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-23**



Repository / Repozitorij:

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



Anamarija Zadavec

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. OBRAZLOŽENJE 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 ZNAČAJKE I POSEBNOSTI	18
4.2.1. RAZLIKE IZMEĐU KOZMECEUTIKA I LIJEKOVA	19
4.2.1.1. Ispitivanja sigurnosti	19
4.2.1.2. Postupak označavanja	20
4.2.1.3. Ispitivanja učinkovitosti	20
4.2.1.4. Usporedba trajanja razvojnog puta i troškova	20
4.2.2. ZAKONSKI PROPISI ZA TVARI U KOZMETIČKIM PROIZVODIMA	20
4.3. TOPIKALNI KOZMETIČKI PROIZVODI PROTIV STARENJA KOŽE	21
4.3.1. VRSTE I TEHNOLOŠKI OBLICI PRIPRAVAKA PROTIV STARENJA	21
4.3.1.1. Pripravci za čišćenje i pilinzi	21
4.3.1.2. Dnevna i noćna njega kože	22
4.3.1.3. Pripravci za zaštitu od sunca - fotozaštita	22

4.3.1.4.	Pripravci protiv bora	23
4.3.1.5.	Posebne vrste kozmetičkih proizvoda protiv starenja.....	23
4.3.2.	AKTIVNE TVARI S UČINCIMA PROTIV STARENJA	24
4.3.2.1.	Retinoidi.....	24
4.3.2.2.	Hidroksilne kiseline	25
4.3.2.3.	Antioksidansi	26
4.3.2.4.	Emolijensi	27
4.3.2.5.	Šećerni amini	28
4.3.2.6.	Peptidi	29
4.3.2.7.	Ceramidi.....	29
4.3.2.8.	Aktivne tvari izolirane iz biljaka i životinja.....	29
4.4.	PRIMJERI KOZMETIČKIH PROIZVODA PROTIV STARENJA KOŽE NA TRŽIŠTU REPUBLIKE HRVATSKE.....	30
5.	ZAKLJUČCI.....	34
6.	LITERATURA.....	35
7.	SAŽETAK/SUMMARY	38
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD		

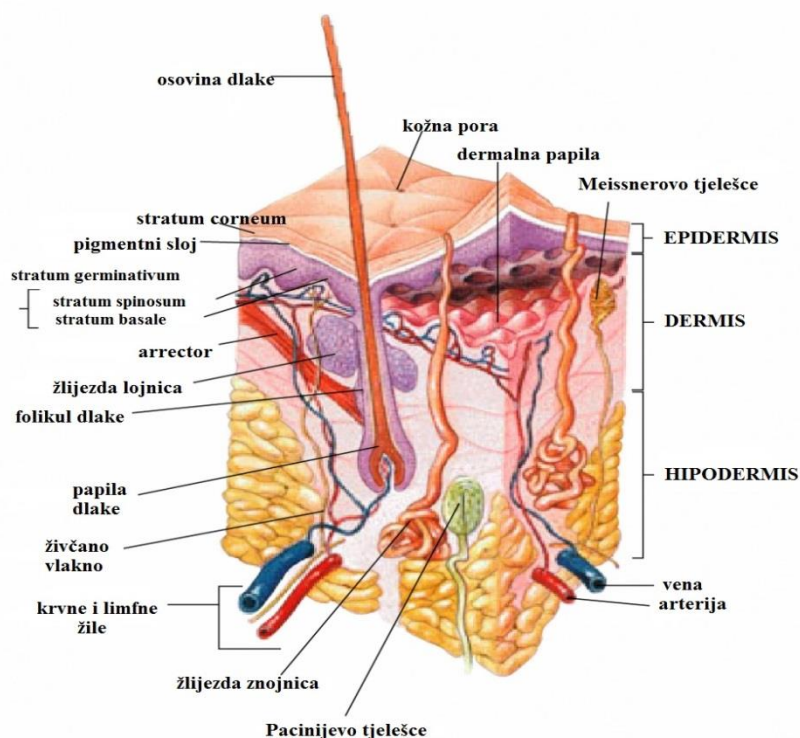
1. UVOD

1.1. ULOGA KOŽE

Koža (*integumentum commune*) je organ koji prekriva površinu tijela te obavlja mnoštvo za život važnih funkcija. Njena površina iznosi od oko 1,5 do 2 četvorna metra (m²) što ovisi o dobi i tjelesnoj konstituciji, a u žena je nešto veća nego u muškaraca (Keros i sur., 1999). Koža je najveći organ u tijelu te čini barijeru koja ima ulogu spriječiti gubitak vode, elektrolita i drugih važnih tvari iz organizma, a ujedno brani ulazak mikroorganizmima i drugim nepoželjnim tvarima iz okoliša (Pepić i sur., 2011). Kao posrednik s vanjskim svijetom, koža obiluje živčanim vlaknima, živčanim završecima i osjetnim tjelešcima te štiti tijelo od toplinskih, kemijskih i mehaničkih oštećenja, održava stalnu tjelesnu temperaturu i tako sudjeluje u termoregulaciji te vrši izmjenu vode i minerala (Keros i sur., 1999).

1.2. GRAĐA KOŽE

Koža kao epitelno-vezivni organ je građena od različitih staničnih struktura. Može se podijeliti u četiri glavna dijela: epidermis ili pousmina (pokoža), dermis ili usmina (prava koža), adneksi ili izdanci kože (žlijezde znojnice i lojnice, mirisne žlijezde, mliječne žlijezde, dlake i nokti) te hipodermis ili potkožno tkivo (Keros i sur., 1999; Pepić i sur., 2011).



Slika 1. Građa kože (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 zrnca, melanin, koja određuju

kože. Epidermis je povezan s dermisom preko epidermokatane veze (Keros i sur., 1999; Tobin, 2017).

1.2.2. DERMIS

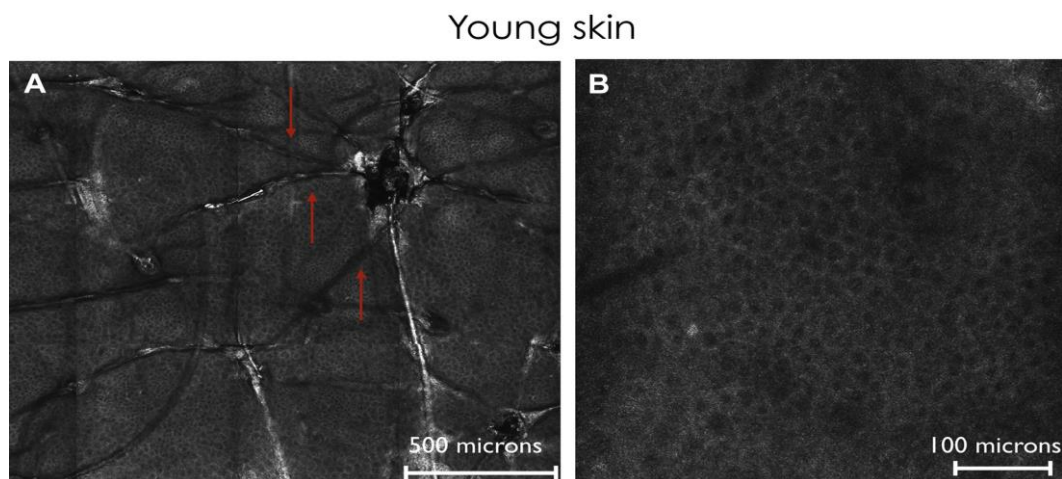
Dermis je sloj pretežito sačinjen od vezivnog tkiva (kolagenskih i elastinskih vlakana) što koži daje elastičnost i čvrstoću tako ju štiteći od ozljeda. Ujedno sadrži i žlijezde znojnice i lojnice, kao i krvne žile te živce za razliku od epidermisa. Sastoji se od dva dijela: površinskog bradavičastog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

1.2.3. HIPODERMIS

Sačinjen je od elastičnih i rahlih vezivnih vlakana te sadrži mnoštvo masnih stanica uklopljenih u mrežu vezivnih stanica tvoreći lobule. U rahlom tkivu nalazi se mnoštvo krvnih i limfnih žila, živaca, Golgi-Mazzonijevih tjelešaca koja su receptori za pritisak, Vater-Pacinijevih lamelarnih tjelešaca za duboki senzibilitet itd. Glavna uloga mu je da djeluje kao toplinsko-izolacijski sloj prema okolini. Istodobno je i spremište za hranjive tvari i vodu (Čajkovac, 2005; Keros i sur., 1999).

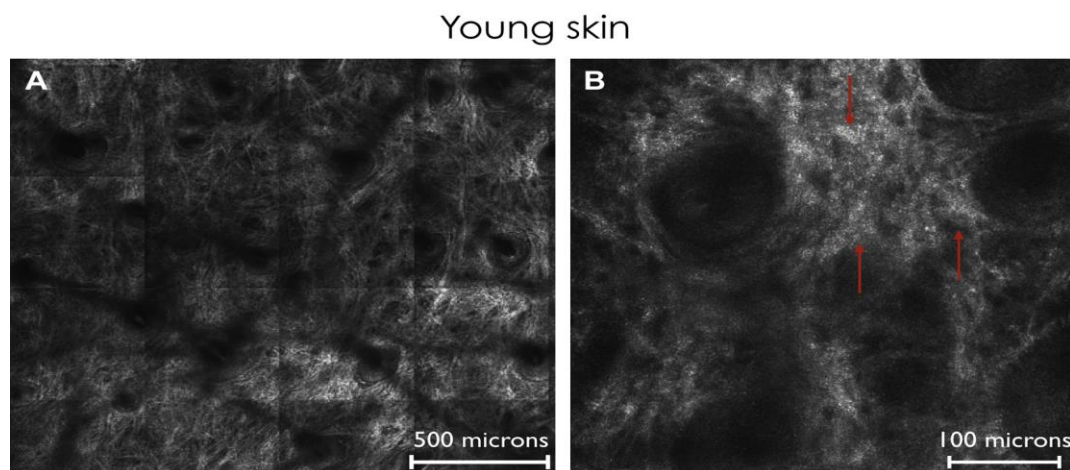
1.3. KARAKTERISTIKE MLADE KOŽE

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 sunčevo 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 kolagena, 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 tvoreći 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 dermisa te različite komponente izvanstaničnog matriksa (Wlaschek i sur., 2001; slika 3).



Slika 3. (A) Uobičajeni raspored kolagenskih vlakana unutar dermisa; (B) Dodatno uvećana slika kolagenskih vlakana dermisa (Longo, 2016)

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 starijoj životnoj dobi. Dakle, starenje kože može se definirati kao kompleksan i multifaktorijalan biološki proces uzrokovan kombinacijom endogenih ili intrinzičnih faktora te egzogenih ili ekstrinzičnih faktora (Sjerobabski-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, produkcija 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, izravnanje 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 KOŽE

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

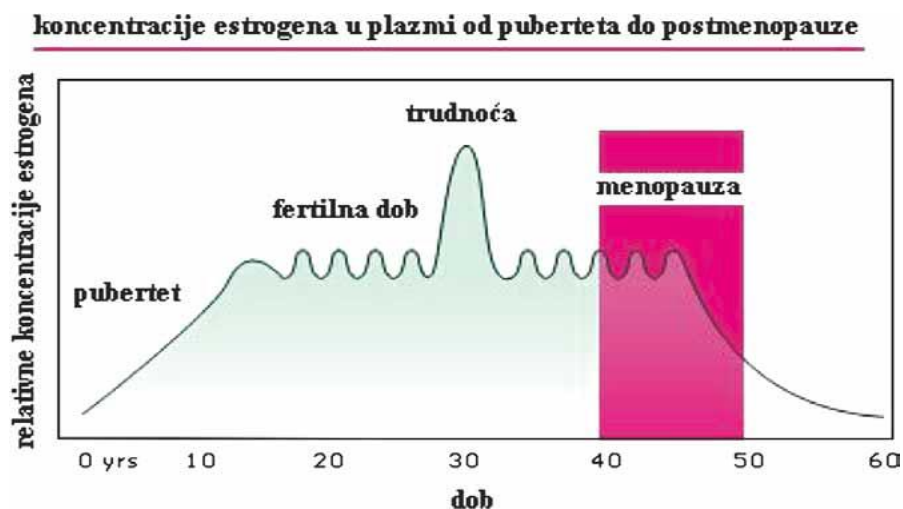
Starenje uzrokovano genima koje nasljeđujemo i hormonskim statusom te koje se razvija prolaskom vremena je intrinzično ili kronološko starenje te predstavlja kontinuirani proces koji normalno započinje u srednjim dvadesetima. Intrinzično starenje kože teče neprimjetno sporo te se različito manifestira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

Unutar kože, produkcija 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 (Sjerobabski-Masnec 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 glikozaminoglikana (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 dvotjednog 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).



Slika 4. Promjene koncentracije estrogena od razdoblja puberteta do postmenopauze (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).

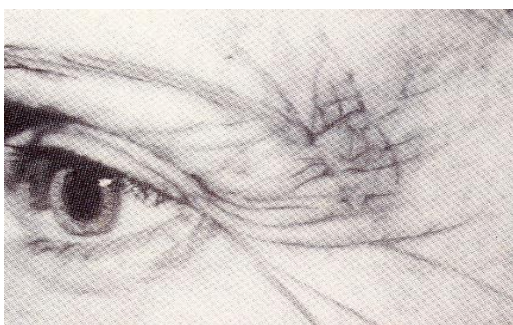
Smanjenjem elastičnosti kože u srednjoj životnoj dobi, učinci gravitacije značajno dolaze do izražaja: vrh nosa počinje opadati, uši se produžuju, gornja usna se gubi dok donja postaje sve izraženija. Ponavljanjem istih izraza lica tijekom godina dolazi do stvaranja bora i to tako što se upotrebom mišića lica stvaraju utori 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, O_3 , jedan od najtoksičnijih zagađivača okoliša, koji nastaje interakcijom dušikovih oksida (NO_x) 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 dubljim staničnim slojevima kože i time do upalnih procesa i ubrzanog starenja (Burke, 2017). Studija koju su proveli Hüls i

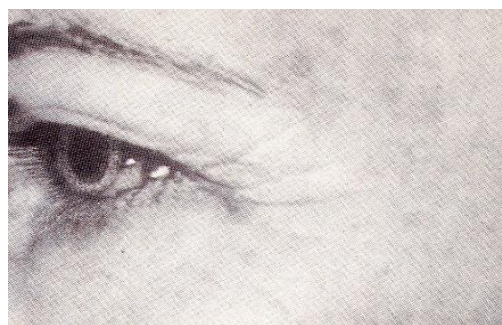
suradnici 2016. godine pokazala je povezanost između izmjerenih koncentracija dušikovog dioksida (NO_2) iz okoliša i srednjeg geometrijskog broja mrlja na koži (lentigo mrlja) u dvije različite populacije, jedne iz Njemačke, druge iz Kine. Uočeno je da se porast koncentracije NO_2 od 10 mg/m^3 povezuje 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 nekolicini 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 opekline 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 (Sjerobabski-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 pogađa 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 energetske UVB zrake 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 pristiže 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 opekline, 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 prodiru 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, peroksil radikal i hidroksil radikal. Oni oštećuju enzimatski (glutacion peroksidaza, glutacion 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, okidač 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 anaplazijom (Sjerobabski-Masnec i Šitum, 2010).

Kod izrazito foto-ostarjele kože, osim vlaknastog kolagena I (kojeg proizvode fibroblasti) i kolagena III unutar dermisa, gube se također i usidrena vlakna kolagena 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 preraspodjelom oni postaju nedostupni kao izvor hidratacije kože. Retikularni dermis izrazito foto-oštećene 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-ostarjele 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 (Ganceviciene i sur., 2012; Longo, 2016).

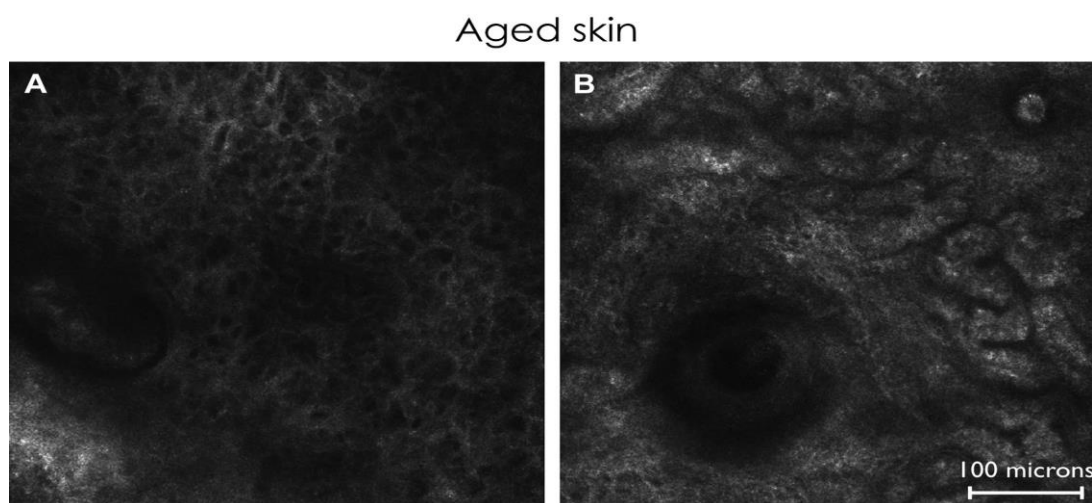
Nekoliko je bioinženjerskih metoda predloženo za opsežnu i neinvazivnu procjenu znakova starenja u svom ranom stadiju razvoja: snimanje kapaciteta kože tzv. SkinChip® koji daje uvid u teksturu površine kože i stupanj hidratacije, evaporimetrija za mjerenje transepidermalnog gubitka vode (TEWL–transepidermal water loss), optička profilometrija za mjerenje dubine bora 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 najznačajnijima 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).

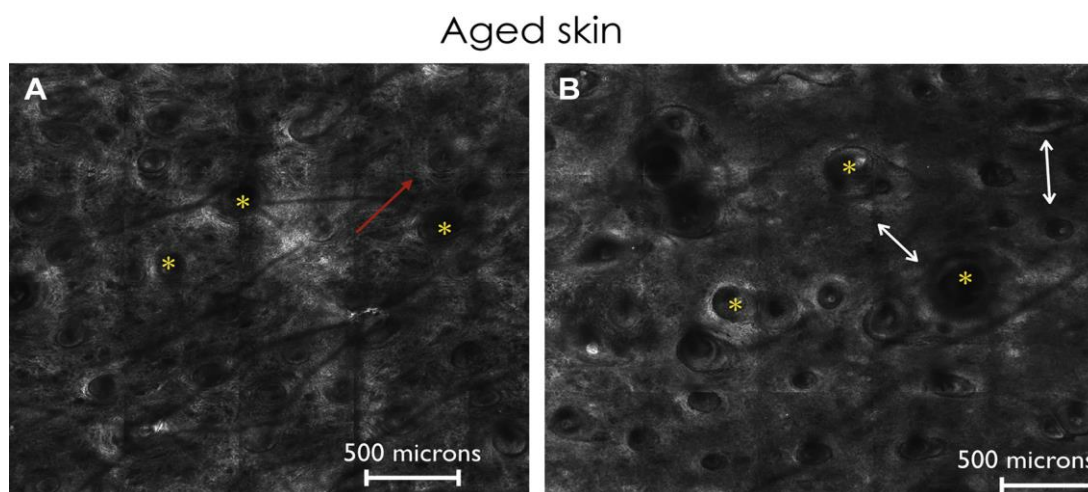
Instrument je konfokalni mikroskop koji se sastoji od izvora svjetla, kondenzora, optičkih leća i detektora. Strukture koje se doimaju reflektirajuće sadrže komponente s visoko refraktnim indeksom koji se može usporediti s okolnim strukturama i veličinom je sličan valnoj duljini svjetlosti. Te reflektirajuće 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 tvore 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 unaprjeđenje i broj kozmetičkih proizvoda za pomlađivanje, tretmana i tehnika za uklanjanje bora, postizanje glatkoće kože, ujednačavanje pigmentacije, posvjetljivanje 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 tekstem (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 principijelnih 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 zacijeljivanja 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 glikozaminoglikani (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 ostarjeloj 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 zadovoljavajuće 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)

Kozmetička njega	Dnevna njega kože Zaštita od sunca Neinvazivni estetski tretmani
Topikalni agensi	Antioksidansi Stanični regulatori
Invazivni tretmani	Kemijski pilinzi Intenzivna pulsna svjetlost (IPL) Lasersko foto-pomlađivanje Radiofrekvencija (RF) Injektiranje dermalnih filera Prevencija i korekcija bora
Sistemijski agensi	Hormonska nadomjestna terapija (HNT) Antioksidansi
Izbjegavanje egzogenih faktora starenja, napuštanje loših životnih navika	Pušenje Zagađenje Sunčevo UV-zračenje Stres
Stjecanje zdravih i boljih životnih navika	Zdrava prehrana, suplementacija dodataka prehrani Tjelesna aktivnost

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 sistemske pripravke 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 pripravaka nije dovoljna (Amer i sur., 2009; Burke, 2017).

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

NAJČEŠĆI ANTIOKSIDANSI U DODACIMA PREHRANE	Vitamin C
	Vitamin E
	Karotenoidi
	Elementi u tragovima: Selen Bakar
MEHANIZMI DJELOVANJA ANTIOKSIDANSA	Izravna neutralizacija slobodnih radikala
	Redukcija koncentracije peroksida i popravak oksidiranih membrana
	Smanjenje produkcije ROS
	Neutralizacija ROS putem metabolizma lipida

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 diadzein 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 prividnim zaustavljanjem vremena, pomno su razvijani desettljećima, 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 široj populaciji te su upravo 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 zadovoljnih 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)

INVAZIVNI TRETMANI PROTIV STARENJA KOŽE	GLAVNE KARAKTERISTIKE TRETMANA
KEMIJSKI PILINZI	• Postupci koji uzrokuju kemijsku ablaciju kožnih slojeva te kod kojih se nakon upalnih procesa epidermisa i dermisa regeneracijskim mehanizmima postiže ujednačena i čvrsta koža
IPL, LASERI, RADIOFREKVENCIJA	• Selektivne, toplinom inducirane metode pomlađivanja kože koje uzrokujući denaturalizaciju dermalnog kolagena dovode do posljedičnih reaktivnih sinteza
INJEKTIRANJE DERMALNIH FILERA	• 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
TERAPIJA POMLAĐIVANJA MATIČNIM STANICAMA (PRP - Platelet-rich plasma)	• Ubrizgavanje matičnih stanica i faktora rasta u kožu iz vlastite krvi radi obnove kože i potkožnog tkiva (www.estetica.hr)
BOTOX (BTX)	• Postupak injektiranja Botulinum toksina u područje bora i dinamičkih kožnih linija s ciljem usporavanja vidljivog starenja

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 šarže 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, antiseptika, 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 proizvoda 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

Usporedimo 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, formulacija, 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 prođu točno 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 police ljekarni u prosjeku prođe 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 iritacije 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, nekirurški 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 učinkovitošću 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 PRIPRAVAKA PROTIV STARENJA

Najvažniji zadatak kozmetičkih proizvoda protiv starenja kože je spriječiti isušivanje kože, adekvatna njega te zaštita 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 svakodnevne 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 hidratantnim kremama koje nerijetko sadrže i zaštitni faktor za zaštitu od sunca te čiji udio 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 sunčevom 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 krema, 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 zaštinog 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 foto-izloženim područjima tijela trebala bi postati svakodnevna rutina i izuzetno je važna ispravna aplikacija pripravka. To podrazumijeva standardiziranu debljinu premaza od 2 mg/cm^2 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 zagladiti 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 izbijelili tamne mrlje. Hidrokinon je primjer najčešće upotrebljavanog depigmentirajućeg agensa zbog kojeg postoji određena 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 UČINCIMA PROTIV STARENJA

Osnova svakog učinkovitog 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 važnu 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 može povećati njezinu djelotvornost, inaktivirati ju, poboljšati barijeru kože, ali i izazvati alergijski kontaktni dermatitis u nekim slučajevima (Rivers, 2008).

4.3.2.1. Retinoidi

Zlatni standard među topikalnim kozmetičkim proizvodima protiv starenja kože su retinoidi koji su derivati vitamina A. Njihovi pozitivni efekti vidljivi su kako u području epidermisa u kojem vraćaju stanični ciklus keratinocita u normalu, reduciraju keratinocitnu atipiju i normaliziraju rasprostranjenost melanosoma, tako i u slojevima kolagenskog i elastičnog dermisa gdje dovode do povećanja biosinteze kolagena te povećanja količine elastina i GAG (Ganceviciene i sur., 2012; Naylor i sur., 2011). Nedavno je otkriveno da također mogu inducirati taloženje mikrofibrila bogatih fibrilinom u blizini epidermokutane veze što bi ponovno uspostavilo izgubljenu fizičku vezu između površinskih slojeva kože i zrelih elastičnih vlakana u dubljem dermisu. Većina sljedećih retinoida, uključujući i vitamin A, posjeduju antioksidativno djelovanje, sposobnost izbjeljivanja tamnih mrlja i smanjenja vidljivosti bora na licu. No, retinoidi mogu biti i snažni iritansi, izrazito nestabilni u prisutnosti kisika i svjetla te je njihova primjena kao antioksidansa u pripravcima za zaštitu od sunca kontroverzna jer ne pružaju nikakvu UV zaštitu. Oralni retinoidi su dokazani teratogeni te se stoga ni topikalni ne preporučaju za primjenu kod trudnica i žena koje planiraju trudnoću (Naylor i sur., 2011; Ramos-e-Silva i sur., 2013).

Retinoična kiselina ili tretinoin, nearomatski retinoid prve generacije, smatra se jednim od najmoćnijih komponenti za uklanjanje znakova starenja kože poput bora i staračkih mrlja koji je u SAD-u odobren za primjenu u koncentraciji od 0,05%. Ipak, zbog niza neželjenih učinaka kao što su iritacija i žarenje kože, mora se primijenjivati s oprezom te bi noviji sustavi za isporuku aktivne tvari mogli smanjiti nuspojave (Ganceviciene i sur., 2012; 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 ispitan 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 corneumu 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 kalcijeve 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 mlađom. U kozmetičkim proizvodima najčešće korištene alfa-hidroksilne kiseline su glikolna i laktatna, iako se malična, citratna, piruvična i tartarna kiselina također često koriste (Tran i sur., 2015).

Bliska porodica alfa-hidroksilnim kiselinama su beta-hidroksilne kiseline od kojih je naznačanja 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 bi 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 hrapavost kože, lentigo mrlje i fine bore, ne može pružiti zaštitu protiv UV induciranog 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 kolagena. 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 perkutana 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 mikrokapsula, liposoma i mikroemulzija, 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 pokazule 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 opeklin, 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%-tni 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).

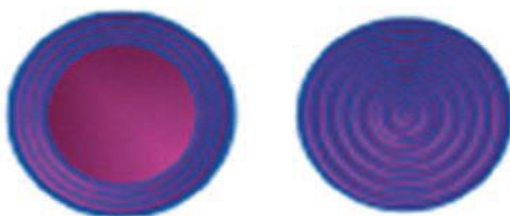
Ubikinon (CoQ10) je u organizmu prirodno prisutan i liposolubiln antioksidans, a za kojeg postoje in vitro dokazi da može potisnuti produkciju fibroblasta izazvanu UVA induciranim kolagenazama čime se smanjuje razgradnja kolagena. Također, pokazalo se da je djelotvoran protiv UVA uzrokovanog oksidacijskog 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 reduciraju oslobađanje upalnih citokina. Osim u proizvodima protiv starenja, ovlaživači su vrlo bitne aktivne tvari i kod upravljanja različitim stanjima kože kao što su psorijaza, ekcem, pruritus itd. Dije 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 primjer 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), ukrižena hijaluronska kiselina (Pinsky, 2017).



Slika 8. Shematski prikaz Novasome-a s membranama koje okružuju jezgu (lijevo); Shematski prikaz multilamelarnog liposoma s čvrstom 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

Peptidi su skupina aktivnih tvari za koje se smatra da djeluju kao stanični glasnici. Tri su kategorije peptida prisutne u kozmetičkim proizvodima protiv starenja: peptidi nosači (pr. pal-KTTKS ili matrixyl), neurotransmiteri (pr. Ac-EEMQRR ili argirelin) i modulatori enzima (pr. proteini soje i riže). Pal-KTTKS je vrlo potentan pružajući pozitivne efekte već u najnižim dozama. U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji uzrokovao je poboljšanje izgleda naborane kože. No, mišljenja oko njihovih učinaka se i dalje suprotstavljaju i dok jedni tvrde da nema konkretnih dokaza da su bolji od ovlaživača, drugi smatraju da imaju velik potencijal primjene u budućnosti. Ipak, kako u literaturi nema puno podataka o njihovim istraženim neželjenim učincima, treba ih primijenjivati s oprezom (Bissett, 2009; Ramos-e-Silva i sur., 2013).

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 kolesterola 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 terapijskim 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 epidermisa 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 posjeduju kreme za sunčanje, mogla bi dodatno doprinijeti zaštiti koju pružaju kreme za sunčanje (Rivers, 2008).

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

Primjer aktivne tvari izolirane iz životinja je dimetilaminoetanol (DMAE), analog kolina i prekursor acetilkolina koji je primijenjiv 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

PROIZVOĐAČ	NAZIV KOZMETIČKOG PROIZVODA	TEHNOLOŠKI OBLIK	TVRDNJA	AKTIVNE TVARI PROTIV STARENJA KOŽE
EAU THERMALE Avène	Lait Minéral Très haute protection SPF 50+	Mlijeko	Vrlo visoka zaštita netolerantne i alergijama sklone kože. Kombinacijom fotoprotektivnih filtera osigurava umjerenu zaštitu od širokog spektra dugih i kratkih UVB-UVA zraka.	- titan dioksid - pretokoferil - Avène izvorska termalna voda - glicerol - hidroksihiidrocinamat
BIOSOLIS	Crème Visage SPF 30	Krema	Organska krema za sunčanje koja pruža visoku zaštitu za lice. Štiti istovremeno od UVA i UVB zraka smanjujući mogućnost pojave opekline i preuranjenog starenja.	- Aloe vera - ulje karanje, repice, avokada, jojobe, arganovo ulje - mineralni filteri - cinkov i titanov dioksid - tokoferol
DERMEDEN	Day protocole Regard eye contour Anti-age Day cream + Sun protection SPF 50+	Krema	Svakodnevno korištenje pomaže spriječiti prerano starenje kože, smanjuje pojavu tamnih mrlja oko očiju, ujednačava i posvjetljuje ten.	- UVA/UVB filteri - dioksidska kiselina - stabilizirani vitamin C - hijaluronska kiselina - tokoferil acetat
SKEYNDOR	Power Hyaluronic Gel refrescante contorno de ojos y pestanas	Gel	Lifting efekt očnih kapaka, zaglađuje bore na području oko očiju te smanjuje podočnjake i vrećice ispod očiju.	- hijaluronska kiselina niske i visoke molekulske mase - biotin-GHK - albicija - darutozid
Placentor VEGETAL	Baume lèvres anti-âge, repulpant	Balzam	Jedinstvena kombinacija Biokristala (patentirani aktivni sastojak) i tripeptidnog vektora (biomimetički aktivni sastojak) djeluje na usne, potičući stvaranje kolagena i hijaluronske kiseline za 3D, anti-age efekt.	- Biokristal patentirani aktivni sastojak - vektorizirani peptidni kompleks: etilheksil palmitat, trihehenin, sorbitan izostearat, palmitoil-tripeptid-1 - shea maslac, ricinusovo i kokosovo ulje - UVB filteri
FILORGA	LIFT-DESIGNER Serum ultra-liftant Tenseur intensif	Serum	Ekskluzivan kompleks Plasmatic lifting faktori kojeg čine kolagen, hijaluronska kiselina i stanični faktori –	- kolagen - hijaluronska kiselina - stanični faktori - arabinoksilan i inkapsulirane alge

			zateže i popunjava kožu te joj vraća volumen.	
VICHY	SLOW ÂGE NUIT	Krema/maska	Višenamjenska noćna krema/maska koja se bori sa znakovima svakodnevnog urbanog starenja. Klinički dokazano pomaže obnovi i revitaliziranju kože koju su ugušili svakodnevni agresori za postizanje zdravog sjaja u jutarnjim satima.	- glicerín - niacinamid - tokoferol - resveratrol - ekstrakt korijena bajkalske kapice
LIERAC	LUMILOGIE Double concentré Jour & nuit Correction taches	Fluid/gel	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.	- koncentrat vitamina E i B3 - hexyl R - ekstrakt morske narcise - ekstrakt bokvice - koncentrat 7 hidroksi aminokiselina
DUCRAY	MELASCREEN ÉCLAT Crème légère SPF 15	Emulzija	Melascreeen emulzija za posvjetljivanje sadrži dva aktivna sastojka s dokazanim učincima posvjetljivanja kože: vitamin C s postupnim otpuštanjem koji sprječava proizvodnju melanina, i niacinamid u visokoj koncentraciji.	- vitamin C - niacinamid - Tinosorb M - Tinosorb S - etilheksil metoksicinamat - glicerín - citratna kiselina
Eucerin	HYALURON-FILLER + VOLUME-LIFT	Krema	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.	- magnolol - oligopeptidi - hijaluronska kiselina (dugo i kratko lančana) - glicerín
URIAGE	ISODENSE SÉRUM	Serum/ multilamelarna biomimetička emulzija	Dermatološka anti-age njega za zrelu kožu koja pruža učinkovito, produženo i optimizirano djelovanje protiv	- patentirani kompleks ISO-3R - peptid Denseine - Uriage termalna voda - karite maslac - vitamin E

			bora i suhoće zahvaljujući inovativnoj formuli.	
SYNCHROLINE	SYNCHROVIT C	Serum	Zahvaljujući posebnom djelovanju njegovih aktivnih sastojaka, SYNCHROVIT C djeluje protiv oštećenja koja nastaju zbog reaktivnog kiska na staničnoj i makromolekularnoj razini.	- čista L-askrobinska kiselina - cink - superoksid dismutaza - glicerol
NeoStrata	SKIN ACTIVE Cellular Restoration	Krema	Cilja na starenje kože za vrijeme spavanja sa svojom multi-mehanističkom formulom kojom pomaže u podizanju i učvršćivanju kože te redukciji oksidativnih oštećenja.	- ekstrakt matičnih stanica jabuke - glikolna kiselina - maltobionska kiselina - glukunolakton - peptidi: palmitoil tripeptid-1, palmitoil tetrapeptid-7 - ekstrakt sjemenki grožđa - tokoferil acetat - shea maslac - ekstrakt nara, borovnice i acaija
LOTIQUE	ACTIVE FACELIFT	Gel	Aktive Facelift je intenzivni rekonstrukcijski gel protiv starenja kože s Myoxinolom®, Matrixylom® i likopenom koji uklanja izražajne bore i sprječava nastanak novih.	- Myoxinol® - Matrixyl® - likopen - retinol - hijaluronska kiselina - maslinovo ulje - ekstrakt sjemenki grožđa
KALIS	N° 01 LYMPHA SKIN RENEWAL LIPOSOMAL SERUM	Serum	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.	- vitamin E - hijaluronska kiselina - resveratrol - koenzim Q10 - ulje makadamije - lecitin iz soje
NOVEXPERT	BRUME HYDRO-TONIQUE	Tonik	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)	- hijaluronska kiselina - Aloe vera - probiotici - fitična kiselina - adenzin

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 zaglađivanja 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 dermatolozima, 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

Amer M, Maged M. Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clin Dermatol*, 2009, 27, 428-430.

Anti-age, <http://www.eau-thermale-avene.com.hr/rjecnik/definition-anti-age>, pristupljeno 28. 08. 2018.

Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol*, 2009, 27, 435-445.

Brandt FS, Cazzaniga A, Hann M. Cosmeceuticals: Current Trends and Market Analysis. *Semin Cutan Med Surg*, 2011, 30, 141-143.

Burke KE. Mechanisms of Aging and Development-A New Understanding of Environmental Damage to the Skin and Prevention with Topical Antioxidants. *Mech Ageing Dev*, 2017, 172, 123-130.

Chang ALS. Expanding Our Understanding of Human Skin Aging. *J Invest Dermatol*, 2016, 136, 897-899.

Čajkovac M. Kozmetologija. Jastrebarsko, Naklada Slap, 2. izdanje, 2005, str. 31, 50, 56, 58, 60, 73, 75, 111-113, 141, 142, 238.

Draelos ZD. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. *Clin Dermatol*, 2009, 27, 431-434.

Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermato-Endocrinology*, 2012, 4:3, 308-319.

Gilchrest BA. Photoaging. *J Invest Dermatol*, 2013, 133, E2-E6.

Keros P, Pećina M, Ivančić-Košuta M. Temelji anatomije čovjeka. Zagreb, Naprijed, 1999, str. 155.

Lee DH, Oh JH, Chung JH. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *J Dermatol Sci*, 2016, 83, 174-181.

Longo C. Well-aging: Early Detection of Skin Aging Signs. *Dermatol Clin*, 2016, 34, 513-518.

Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*, 2011, 69, 249-256.

Newburger AE. Cosmeceuticals: myths and misconceptions. *Clin Dermatol*, 2009, 27, 446-452.

O koži – Medelior, <http://www.medelior.com/o-kozi>, pristupljeno 16. 08. 2018.

Pepić I. Štetni učinci sunčevog ultraljubičastog zračenja. *Farm Glas*, 2003, 59, 6; 235-247.

Pepić I, Sinovčić T, Filipović-Grčić J. Hormonsko starenje kože. *Farm Glas*, 2011, 67, 1; 11-26.

Pinsky MA. Efficacy and Safety of an Anti-aging Technology for the Treatment of Facial Wrinkles and Skin Moisturization. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2017, 10, 27-35.

Potpuno prirodna metoda pomlađivanja, <http://estetica.hr/novosti/pomlađivanje-krvnoplazmom>, pristupljeno 31. 08. 2018.

Ramos-e-Silva M, Celem LR, Ramos-e-Silva S, Fucci-da-Costa AP. Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013, 31, 750-758.

Rivers KJ. The Role of Cosmeceuticals in Antiaging Therapy. *Skin Therapy Lett*, 2008, 13, 8.

Sjerobabski-Masnec I, Šitum M. Skin aging. *Acta Clin Croat*, 2010, 49, 515-519.

Sunčanje s oprezom, 2004., <http://www.vasezdravlje.com/izdanje/clanak/414/1>, pristupljeno 28. 08. 2018.

Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*, 2017, 26, 37-46.

Tran D, Townley JP, Barnes TM, Greive KA. An antiaging skin care system containing alpha hydroxy acids and vitamins improves the biomechanical parameters of facial skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8, 9-17.

Uredba (EZ) Europskog Parlamenta i Vijeća od 30. studenoga 2009. o kozmetičkim proizvodima, 2009, Službeni list Europske Unije, broj 1223/2009.

Verschoore M, Nielsen M. The Rationale of Anti-Aging Cosmetic Ingredients. *J Drugs Dermatol*, 2017, 16, 94-97.

Wlaschek M, Tentcheva-Poor I, Naderi L, Ma W, Schneider LA, Razi-Wolf Z, Schuller J, Scharffetter-Kochanek K. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J. Photochem. Photobiol B*, 2001, 63, 41-51.

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Starenje kože je kompleksan i multifaktorijalan biološki proces uzrokovan kombinacijom endogenih ili intrinzičnih te egzogenih ili ekstrinzičnih čimbenika, a od kojih najsnažniji utjecaj ima štetno sunčevo 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, 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 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.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmaceutsku tehnologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

KOZMETIČKI PROIZVODI PROTIV STARENJA KOŽE

Anamarija Zadravec

SAŽETAK

Starenje kože je kompleksan i multifaktorijsan biološki proces uzrokovan kombinacijom endogenih ili intrinzičnih te egzogenih ili ekstrinzičnih čimbenika, a od kojih naj snažniji utjecaj ima štetno sunčevo 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, 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 razvijanje još boljih i učinkovitijih kozmetika.

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. Izvornik 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.*

Rad prihvaćen: rujan, 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmaceutical Technology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

ANTIAGING SKIN COSMETIC PRODUCTS

Anamarija Zadavec

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.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 39 pages, 8 figures, 4 tables and 29 references. Original is in Croatian language.

Keywords: skin, skin aging, aging detection, cosmeceuticals, skin care, active ingredients, market

Mentor: **Ivan Pepić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivan Pepić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jasmina Lovrić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ivana Perković, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: rujan, 2018.