

Bakuchiol kao funkcionalni analog retinoida: biološki učinci i formulacije

Petrak, Vanda

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:163:786244>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

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



Vanda Petrak

**Bakuchiol kao funkcionalni analog retinoida:
biološki učinci i formulacije**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

*Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Kozmetologija Sveučilišta u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod
stručnim vodstvom doc. dr. sc. Zore Rukavine.*

*Veliko hvala mojoj obitelji na beskrajnoj ljubavi i razumijevanju bez kojih ništa tijekom
studiranja ne bi bilo moguće.*

Hvala mojim prijateljima koji su uvijek bili velika podrška i sreća za vrijeme studija.

*Zahvaljujem se svojoj cijenjenoj mentorici doc. dr. sc. Zori Rukavini na stručnom vodstvu,
uloženom vremenu i neizmjerne pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

SADRŽAJ

1. UVOD	3
1.1. Građa i funkcije kože	3
1.2. Proces starenja kože	4
1.2.1. Fotostarenje kože	5
1.3. Definicija, mehanizam djelovanja i uporaba topikalnih retinoida	7
1.4. Bakuchiol	9
1.4.1. Povijest i izolacija iz <i>Cullen corylifolium</i>	10
1.4.2. Odnos strukturnih svojstava i aktivnosti bakuchiola	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME	13
3. MATERIJALI I METODE	14
4. REZULTATI I RASPRAVA	15
4.1. Usporedba djelovanja bakuchiola i retinoida	15
4.1.1. Učinak protiv starenja kože	16
4.1.2. Zacjeljivanje rana	19
4.1.3. Liječenje akni i antimikrobno djelovanje	20
4.1.4. Protuupalno djelovanje	21
4.1.5. Antipigmentacijsko djelovanje	22
4.1.6. Antioksidativno djelovanje	23
4.2. Formuliranje kozmetičkih proizvoda s bakuchiolom	23
4.3. Vrste i tehnološki oblici kozmetičkih pripravaka s bakuchiolom	25
4.4. Podnošljivost bakuchiola i nuspojave	36
4.5. Trend bakuchiola u znanosti i kozmetičkoj industriji	38
5. ZAKLJUČAK	41
6. LITERATURA	42

7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	49
8. SAŽETAK / SUMMARY	52
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1. Građa i funkcije kože

S površinom od približno 2 m² i masom koja iznosi oko 15 % ukupne tjelesne mase, koža je najveći organ ljudskog tijela. Glavne funkcije ljudske kože su reguliranje tjelesne temperature, kako izolacijom tako i znojenjem, sudjelovanje u funkcioniranju živčanog sustava i regulaciji sadržaja vode, izlučivanju tvari, te zaštiti organizma od mehaničkih ozljeda ili penetracije mikroorganizama, tvari i zračenja prisutnih u okolišu (Dąbrowska i sur., 2017). Koža je glavni osjetilni organ u smislu osjeta vanjskih utjecaja, kao što su toplina, pritisak i bol. Ona je također organ koji je u stalnom procesu regeneracije i popravka. Da bi ispunila svaku od navedenih funkcija, koža mora biti čvrsta, robustna i fleksibilna.

Koža se histološki dijeli na tri glavna dijela: epidermis, dermis i hipodermis (subkutis). Uz kožu, pokrovni sustav tijela čovjeka čine i kožni privjesci (adneksi): dlake, nokti, egzokrine žlijezde (lojnice, znojnice) i živčani završeci (Chaudhuri i Bojanowski, 2014).

Epidermis obavlja niz funkcija, najvažnija od kojih je stvaranje *stratum corneum*. *Stratum corneum* je heterogeni sloj epidermisa, debljine otprilike 10-20 μm. To je neživa epiderma i u presjeku se sastoji od 15 do 25 slojeva spljoštenih, naslaganih, heksagonalnih i rožnatih stanica (korneocita), ugrađenih u vezivo međustaničnih lipida. Svaka stanica ima promjer približno 40 μm i debljine je 0,5 μm. Međutim, debljina stanica varira i može biti veća u područjima kao što su dlanovi i tabani. Svaka stanica *stratum corneum* sastoji se uglavnom od netopljive smjese keratina (70 %) i lipida (20 %) obavijenih staničnom membranom. Međustanično područje sastoji se uglavnom od lipida i dezmosoma koji omogućuju koheziju korneocita. Barijerna funkcija *stratum corneum* dodatno je olakšana kontinuiranom deskvamacijom ovog rožnatog sloja, pri čemu potpuni ciklus ljuštenja i obnove traje 2 do 3 tjedna. *Stratum corneum* također funkcionira kao barijera za sprječavanje gubitka unutarnjih tjelesnih komponenti, posebice vode, u vanjsku okolinu (engl. transepidermal water loss, TEWL).

Osim rožnatog sloja, epidermis se sastoji od još nekoliko slojeva različitog stupnja diferencijacije stanica. Ispod rožnatog sloja (*stratum corneum*) nalaze se redom sljedeći slojevi: *stratum lucidum*, *stratum granulosum* i *stratum spinosum*. Podrijetlo stanica epidermisa leži u bazalnoj lamini između dermisa i epidermisa. U ovom sloju nalaze se i melanociti, Langerhansove stanice, Merkelove stanice i dvije glavne vrste keratinskih stanica: prve

funkcioniraju kao matične stanice koje imaju sposobnost dijeljenja i proizvodnje novih stanica koje zatim prolaze brojne morfološke promjene prije dekvamacije, dok druge služe za učvršćivanje epidermisa na bazalnu membranu. Bazalna membrana je debela 50-70 nm i sastoji se od dva sloja, *lamina dense* i *lamina lucida*, koji se uglavnom sastoje od proteina (npr. kolagen tipa IV, laminin, fibronektin). Kolagen tipa IV odgovoran je za mehaničku stabilnost bazalne membrane, dok su laminin i fibronektin uključeni u vezivanje između bazalne membrane i bazalnih keratinocita.

Dermis, kritična komponenta kože, ne samo da kroz tanki papilarni sloj uz epidermis osigurava hranjive, imunološke i druge sustave podrške za epidermis, nego igra i važnu ulogu u regulaciji temperature, pritiska i boli. Glavna strukturna komponenta dermisa je grubi retikularni sloj. Dermis je debljine od 0,1 do 0,5 cm i sastoji se od kolagenskih vlakana (70 %), koja pružaju konstrukcijsku i amortizacijsku potporu, te elastičnog vezivnog tkiva, koje pruža elastičnost koži. Glavne stanice dermisa su fibroblasti, koji proizvode komponente vezivnog tkiva (kolagen, laminin, fibronektin i vitronektin), mastociti, koji su uključeni u imunološki i upalni odgovor, te melanociti, koji su uključeni u proizvodnju pigmenta melanina.

Najdublji sloj kože je potkožno tkivo ili hipodermis. Hipodermis djeluje kao toplinski izolator, amortizacijska potpora i skladište energije. Ovaj sloj je mreža stanica masnog tkiva raspoređenih u reznjiće, povezanih s dermisom pomoću kolagenih i elastinskih vlakana. Uz masne stanice, u hipodermisu se nalaze fibroblasti i makrofagi. Jedna od glavnih uloga hipodermisa je čuvanje krvožilnog i živčanog sustava kože te pričvršćivanje kože za mišićno tkivo koje se nalazi ispod njega (Walters i Roberts, 2002).

1.2. Proces starenja kože

Budući da je mladenački izgled kože simbol zdravlja i dobrobiti, istraživanje načina da se zaustavi ili umanjí starenje kože jedno je od najvažnijih područja istraživanja u dermatologiji (Puyana i sur., 2022). Prirodni proces starenja kože karakteriziraju promjene u dermalnim i epidermalnim strukturama koje dovode do vidljivih znakova poput opuštene kože, promjena pigmentacije i teksturalnih promjena. Dakle, ostarjelu kožu karakteriziraju bore, neujednačena pigmentacija, hrapavost kože i opuštenost, tj. smanjeni tonus i elastičnost. Ovi klinički znakovi rezultat su strukturnih i metaboličkih promjena uzrokovanih procesima unutarnjeg (intrinzičnog) i vanjskog (ekstrinzičnog) starenja.

Intrinzično starenje pripisuje se čimbenicima poput skraćivanja telomera, kronične upale, pojedinačnih mutacija mitohondrijske DNK i slobodnih radikala. Ostarjela koža dodatno uključuje slabljenje antioksidativnih sustava kože. Također, stopa proliferacije stanica opada zbog procesa biološkog starenja što dovodi do promjena strukture i funkcija kože (Bluemke i sur., 2022).

Ekstrinzično starenje prvenstveno je potaknuto ultraljubičastim (UV) zračenjem i utjecajima iz okoliša. Ekstrinzični čimbenici koji pospješuju i ubrzavaju procese starenja kože uključuju stresan način života, loše prehrambene navike, pušenje, izloženost kemikalijama i izloženost UV zračenju (Sadgrove i sur., 2021). Ovi čimbenici rezultiraju oštećenjima kože koja ubrzavaju starenje kože. Ljudska koža dodatno gubi sposobnost nošenja s upalnim stanjima tijekom starenja, što rezultira kroničnim proupalnim stanjem (Bluemke i sur., 2022).

Starenje kože uključuje smanjenu proizvodnju kolagena i elastina, promijenjenu organizaciju izvanstaničnog matriksa (ISM), smanjen sadržaj hijaluronske kiseline i dehidraciju. Iako se simultano odvija više procesa, jedan od središnjih mehanizama je oksidacija ubrzana vanjskim čimbenicima, što rezultira oštećenjem mitohondrija, lipidnih membrana i proteina. Optimalna uporaba učinkovitih aktivnih sastojaka u njezi kože može pomoći u suzbijanju ili usporavanju opisanih procesa (Goldberg i sur., 2019).

1.2.1. Fotostarenje kože

Fotostarenje kože, također poznato kao „dermatohelioza“, jedan je od najčešćih dermatoloških problema. Definiira se kao ubrzano starenje kože zbog kroničnog izlaganja UV zračenju (100-400 nm), prvenstveno od strane sunčevog svjetla, budući da je 80 % starenja kože posljedica oštećenja nastalih uslijed izlaganja sunčevom zračenju. Sunčevo UV zračenje se dijeli na dugovalno UVA (315-500 nm), srednjevalno UVB (280-320 nm) i kratkovalno UVC (200-280 nm) (Afaq i Mukhtar, 2001). UVA, koje prodire dublje u dermis, glavni je uzrok fotostarenja. UVB zrake, koje pretežno utječu na epidermis, također igraju ulogu u fotostarenju, opeklinama od sunca, imunosupresiji te su glavni uzročnik raka kože. UVC zračenje je snažan mutagen, ali ga uglavnom blokira atmosferski ozonski omotač. Fotostarenje se uvelike može spriječiti smanjenom izloženosti sunčevom zračenju i korištenjem proizvoda sa zaštitnim faktorom. Međutim, to nije sasvim ostvarivo u svakom trenutku života jer se oštećenje kože od sunca može dogoditi u samo 15 minuta izlaganja nezaštićene kože UV zračenju (Park, 2022).

Opetovano dugotrajno izlaganje UVA i UVB zračenju izaziva promjene na koži kroz nekoliko molekularnih procesa, uključujući stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) i razgradnju kolagena, slabeći funkciju kože kao mehaničke barijere. UVA zračenje je odgovorno za stvaranje ROS-ova kao što su singletni kisik, superoksidni anion te peroksidni i hidroksilni radikali. Navedeno su nestabilne molekule kisika s nesparenim elektronima koje lako reagiraju s endogenim i egzogenim čimbenicima, uzrokujući stanično oštećenje. Poznato je da su ROS-ovi inducirani UV zračenjem povezani s razvojem starenja kože, raka kože i drugih upalnih poremećaja kože. Stvaranje ROS-ova uzrokuje fotostarenje kože izazivanjem oksidativnog stresa u koži. ROS-ovi dodatno uzrokuju fotostarenje inducirajući promjene u ekspresiji gena koje pridonose razgradnji kolagena te nakupljanju i taloženju elastina u fotostarjeloj koži. Iako je koža opremljena brojnim endogenim antioksidativnim obrambenim mehanizmima kako bi se zaštitila od oštećenja izazvanih ROS-ovima, kronična izloženost UVA zračenju može prevladati kapacitet ovih obrambenih mehanizama, uzrokujući neravnotežu u antioksidativnom sustavu.

Kolagen ima važnu ulogu u održavanju strukture i funkcije kože. U roku od nekoliko sati nakon izlaganja, UVA značajno pojačava sintezu matriksnih metaloproteinaza (MMP), enzima koji razgrađuju kolagen, od kojih su najvažnije kolagenaze i želatinaze. Ponovljeno izlaganje dovodi do trajne indukcije MMP-ova, uzrokujući dugoročno povećanje kolagenaze, što posljedično rezultira degradiranim, neorganiziranim kolagenskim fibrilama karakterističnima za fotoostarjelu kožu (Park, 2022). Fotostarenje kože rezultat je i poremećaja međudjelovanja fibroblasta i izvanstaničnog matriksa. Uvelike ga karakterizira atrofija uzrokovana gubitkom i/ili oštećenjem kolagena, smanjenjem gustoće i promjenom morfologije fibroblastnih stanica, degeneracijom mreže elastičnih vlakana i smanjenom hidratacijom kože (Bacqueville i sur., 2020).

Fotostarenje kože također je usko povezano s promjenama u imunološkom sustavu i upalom (inflamacijom). Primjerice, ostarjeli dermis prezentira više mastocita i neutrofila od mlađeg dermisa. Ovaj fenomen je u korelaciji s pojačanom regulacijom interleukina-8 (IL-8), proupalnog i kemotaktičkog kemokina, u ostarjeloj koži. Iako su monociti glavni izvor IL-8, također ga proizvode i makrofagi, endotelne stanice, keratinociti i fibroblasti. Zbog njihovog položaja, proizvodnja IL-8 od strane fibroblasta mogla bi igrati važnu ulogu u komunikaciji s dermalnim endotelnim stanicama, povećavajući migraciju neutrofila u dermis i potičući upalu. Doista, upalni odgovor fibroblasta ljudske kože na stanični stres povezan je s povećanom proizvodnjom IL-8. Štoviše, na sintezu IL-8 od strane fibroblasta znatno utječe UV zračenje.

Također je poznato da je fotostarenje povezano s nakupljanjem senescentnih stanica koje predstavljaju specifičan fenotip karakteriziran lučenjem citokina i drugih medijatora koji utječu na funkcije kože i nemogućnost diobe u tkivu (blokada staničnog ciklusa).

Stanični ciklus je složen mehanizam koji je reguliran starenjem. Među molekularnim markerima starenja, protein p16 je specifični inhibitor staničnog ciklusa koji zaustavlja staničnu proliferaciju u fazi G1 (*growth 1*). Posljedično, p16 sudjeluje u indukciji starenja i stoga ima ulogu u starenju stanice. Glikozaminoglikani su polisaharidni lanci koji se sastoje od dugog niza ponavljajućih disaharidnih jedinica, koji su uključeni u strukturne i fiziološke regulatorne uloge u koži. Budući da glikozaminoglikani mogu vezati do 1000 puta više vode od svog volumena, hidratacija i gustoća kože povezani su sa sadržajem i distribucijom dermalnih glikozaminoglikana. Fotoostarjela koža pokazuje smanjene razine glikozaminoglikana u koži (Bacqueville i sur., 2020)

1.3. Definicija, mehanizam djelovanja i uporaba topikalnih retinoida

Retinoidi su definirani kao skupina kemijskih spojeva koja obuhvaća prirodne i sintetske derivate vitamina A (retinola), kao što je vitamin A aldehyd (retinal) ili vitamin A kiselina tj. retinoična kiselina (RA). Vitamin A se ne može sintetizirati u stanicama sisavaca, već se unosi kao β -karoten (provitamin A) iz biljne hrane ili u obliku retinil palmitata iz hrane životinjskog porijekla, zbog čega se smatra esencijalnim nutrijentom. β -karoten se u tijelu metabolizira u retinol i retinal te distribuira kroz tijelo putem hilomikrona. Retinil palmitat je dominantan skladišni oblik retinola koji osigurava izvor kada je to potrebno. Naime, ako postoji stanična potreba za *trans*-retinoičnom kiselinom (tRA), ovaj ester se hidrolizira u *trans*-retinol koji se zatim oksidira u *trans*-retinal i, nakon toga, u aktivni oblik, tRA. Razine tRA strogo su regulirane djelovanjem citokroma P450 koji metabolizira tRA u neaktivni metabolit (4-okso RA). Nekoliko izomera tRA nastaje u metabolizmu i imaju *cis* konfiguracije na vezama 9, 11 ili 13: 9-*cis* RA, 11-*cis* RA ili 13-*cis* RA (Sadgrove i sur., 2021). RA se smatra aktivnim oblikom vitamina A te je uključena u regulaciju gena, što dovodi do učinaka u rasponu od hiperplazije do diferencijacije i apoptoze normalnih i kanceroznih stanica. Pretvorba retinola u retinal enzimom retinol dehidrogenazom smatra se korakom koji ograničava brzinu biosinteze retinoične kiseline (Chaudhuri i Bojanowski, 2014).

Retinoidi svoje biološke učinke postižu kroz aktivaciju receptora retinoične kiseline (engl. retinoic acid receptor, RAR) i retinoidne X receptore (engl. retinoid X receptor, RXR), svaki s tri izotipa (*alfa*, *beta* i *gama*) i više izoformi, a koji su odgovorni za regulaciju rasta,

diferencijacije i apoptoze stanica (Draeos i sur., 2020). Ekspresija različitih izoformi obiju vrsta spomenutih receptora ovisna je o tkivu u kojem se nalaze kao i o životnoj dobi i stanju organizma. Stoga nije identična u svim dijelovima tijela i organima, niti u različitoj životnoj dobi. U dermalnim fibroblastima prevladavajući podtipovi receptora RA su RAR- α i RAR- γ , od kojih oba mogu tvoriti heterodimer s RXR receptorima. Ekspresija niza ciljnih gena inicira se agonizmom heterodimera RAR-RXR od strane endogenog liganda tRA, koji treba samo afinitet za vezanje na RAR, a ne i RXR. U citoplazmi, tRA i 11-*cis* RA vežu se za protein koji veže staničnu RA (engl. cellular retinoic acid-binding protein, CRABP), koji stvara kompleks koji usmjerava odgovarajući RA ligand u jezgru kako bi stvorio kompleks s nuklearnim receptorom RAR, što dovodi do indukcije retinoidnog odgovora RAR-ciljnih gena koji reguliraju stanične funkcije kao što su rast, diferencijacija i metabolizam. Profiliranje ekspresije gena identificiralo je brojne gene koji su povećani izloženošću tRA. Budući da je vezna domena RAR receptora lipofilni nuklearni receptor, gdje je prolaz omogućen samo lipofilnim molekulama koje prodiru kroz membranu, logično je da neki biljni lipidi, alifatski linearni terpeni i njihovi derivati mogu potencijalno djelovati kao funkcionalni analozi RA (Sadgrove i sur., 2021).

Retinoidi se koriste u sistemske i topikalnoj terapiji raznih kožnih oboljenja, kao što su akne, rozacea, psorijaza, rak kože i starenje kože (Szymanski i sur., 2020). U zemljama Europske unije retinoidi odobreni za primjenu su alitretinoin, adapalen, acitretin, izotretinoin, tretinoin te tazaroten. U Republici Hrvatskoj odobrena je primjena retinoida u sistemske terapiji akni (izotretinoin; zaštićeno ime Roaccutane), topikalnoj terapiji akni (adapalen; zaštićena imena Sona, Sona Duo, Acniduo i Epiduo) te za liječenje psorijaze (adapalen) (www.hzzo.hr). Uz navedeno, retinoidi spadaju među najučinkovitije kozmetičke protive starenja kože, zbog čega se široko primjenjuju u kozmetičke svrhe. No, iako su topikalni retinoidi učinkoviti u odgađanju procesa starenja kože i uspostavljanju homeostaze kod imunološki posredovanih kožnih bolesti, normalizirajući učinci retinoida, kao što je diferencijacija keratinocita i inhibicija ekspresije gena izazvane citokinima, nose mogućnost štetnih učinaka koji utječu na toleranciju i adherenciju. Među najčešćim nuspojavama su iritacija i suhoća (retinoidni dermatitis), koji zapravo mogu pogoršati neke simptome ciljanih stanja kože (Ma i sur., 2017). Dobro je poznat mehanizam tih nuspojava: retinol izaziva iritaciju kod mnogih ljudi agonizmom prolaznog receptorskog potencijalnog kanala vaniloidnog podtipa 1 (TRPV1), koji je receptor za kapsaicin. Stoga pripravci s retinolom i njegovim derivatima, primijenjeni izravno na kožu, mogu uzrokovati svrbež, peckanje, crvenilo,

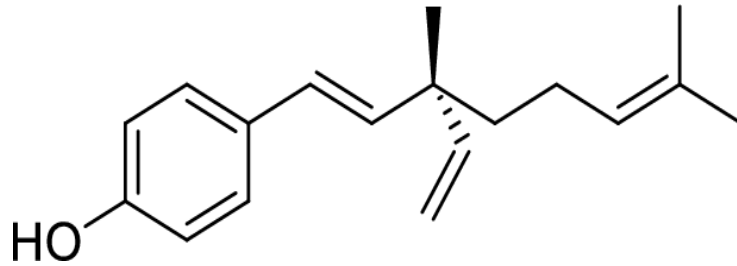
koprivnjaču, suhoću, pojačanu keratinizaciju epidermisa i preosjetljivost na sunčevo zračenje. Također mogu uzrokovati prekomjerno znojenje, gubitak kose i suhoću sluznice nosa i oka (Sah i sur., 2006).

1.4. Bakuchiol

Bakuchiol, 4-[(1E,3S)-3-etenil-3,7-dimetil-1,6-oktadien-1-il]fenol (Slika 1), je prenilirani fenolni monoterpen ekstrahiran iz vrste *Cullen corylifolium* L. Medik (prethodno *Psoralea corylifolia* L.), koja pripada porodici biljaka *Fabaceae* (*Leguminosae*). Bakuchiol je prvi put izoliran iz sjemena vrste *Cullen corylifolium* L. (Uikey i sur., 2010).

Cullen corylifolium dobro je poznata biljka koja se široko koristi u tradicionalnoj kineskoj medicini, ajurvedskoj medicini, kao i u zapadnoj medicini, posebno u liječenju dermatoloških bolesti, a na hindu jeziku popularno se naziva *babchi* ili *bakuchi*, odakle i naziv spoja: bakuchiol (Khushboo i sur., 2010). Brojne dosad provedene znanstvene studije i istraživanja pružaju dokaze za širok raspon biološkog djelovanja bakuchiola. Do sada dokazana djelovanja uključuju estrogene, antikancerogene, hepatoprotektivne i kardioprotektivne te hipoglikemijske učinke (Chopra i sur., 2013). Osim toga, smatra se da je ovaj spoj snažan antioksidans i ima protuupalni učinak, zbog čega bakuchiol postaje sve popularniji u dermatokozmetičkoj primjeni. Bakuchiol je odobren u zemljama Europske unije kao sigurna komponenta kozmetičkih proizvoda. Prema CosIngu (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>), bazi podataka Europske komisije za informacije o kozmetičkim tvarima i sastojcima, bakuchiol je klasificiran za kozmetičku upotrebu zbog svojih antimikrobnih, antioksidativnih, regeneracijskih i emolijentnih svojstava.

Bakuchiol je komercijaliziran 2007. godine kao kozmetički sastojak pod trgovačkim nazivom Sytenol[®] A od strane američke inovativne kozmetičke kompanije Sytheon Ltd. (Presern i Kocevar Glavac, 2022). Najnovije preporuke vezane uz kozmetičku primjenu predstavljaju bakuchiol kao „biljnu alternativu retinolu“, s potencijalno puno višom razinom sigurnosti kod primjene. Ovaj spoj, poput retinola i njegovih derivata, može se široko koristiti u dermatologiji i njezi kože za sprječavanje nastanka bora, akni i hiperpigmentacije kože (Choi i sur., 2010).



Slika 1. Struktura bakuchiola (preuzeto iz https://www.researchgate.net/figure/Bakuchiol-chemical-structure-C18H24O_fig1_340474455)

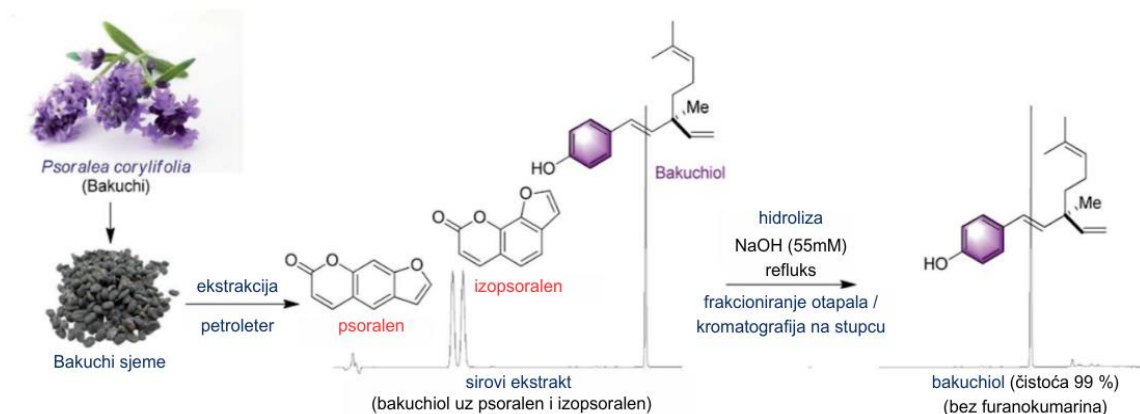
1.4.1. Povijest i izolacija iz *Cullen corylifolium*

Cullen corylifolium (Linn.) Medik je službeno prihvaćeni latinski naziv predstavnika obitelji *Fabaceae*, koji se ranije pojavljivao pod mnogim sinonimima: *Psoralea corylifolia*, *Cullen corylifolia*, *Cullen corylifolius*, *Lotodes corylifolia*, *Psoralea patersoniae* i *Trifolium unifolium*. Bakuchiol je najzastupljeniji spoj u ovoj vrsti, čineći 6,24 % mase osušenog sjemena. Ostali biljni izvori bakuchiola uključuju vrste *Prosopis glandulosa*, *Otholobium pubescens*, *Pimelea drupacea*, *Ulmus davidiana*, *Piper longum*, *Aerva sanguinolenta*, *Psoralidium tenuiorum*, *Bridelia retusa*, *Elaeagnus bockii*, *Spiraea formosana* i *Nepeta angustifolia*, no količina bakuchiola je nedostatna u svim ovim vrstama. *Cullen corylifolium* trenutno je jedini vrijedan prirodni izvor za dobivanje bakuchiola u većem opsegu koji je potreban za industrijsku proizvodnju (Krishna i sur., 2022).

Dio biljke *Cullen corylifolium* koji se koristi je plod tj. osušeno voće, *Cullen corylifolium fructus* (*Fructus Psoraleae corylifoliae*). Ova biljna sirovina ima monografiju u Kineskoj farmakopeji i u Ayurvedskoj farmakopeji (Khushboo i sur., 2010). U tradicionalnoj kineskoj medicini i ayurvedskoj medicini se koriste ekstrakti sjemena, ekstrakti voća i ekstrakti cijelih biljaka (Khushboo i sur., 2010).

Naziv biljke potječe iz grčke riječi *psoraleos*, što znači „pogođen svrbežom ili gubom“. Kao što samo ime sugerira, *Psoralea corylifolia* se tradicionalno koristila interno i eksterno za razne kožne bolesti kao što su guba, leukoderma, psorijaza, ekcem, alopecija i upale na koži (Park, 2022). U tradicionalnoj ayurvedskoj medicini, sjemenke *Cullen corylifolium* korištene su i kao antiparazitik, laksativ i diuretik (Jafernik i sur., 2020). Ekstrakti sjemena *Cullen corylifolium* koriste se kao dijaforetik, stimulans i kao afrodisijak (Sharma i sur., 2001), a nalaze primjenu i u liječenju astme i kroničnog kašlja (Liu i sur., 2004).

Do sada je iz vrste *Cullen corylifolium*, osim bakuchiola, izolirano približno 100 bioaktivnih spojeva, a najvažniji identificirani spojevi pripadaju skupinama kumarina, flavonoida i meroterpena (Slika 2). Prema dostupnim analizama kemijskog sastava, najveći udio biološki aktivnih tvari sadrže sjemenke koje čine znatan dio ploda (Jaferník i sur., 2020). Sadržaj bakuchiola u voću kreće se u rasponu od 1 do 7 % (Yao i sur., 1995).



Slika 2. Metoda izolacije prirodnog bakuchiola
(preuzeto i prilagođeno prema Krishna i sur., 2022)

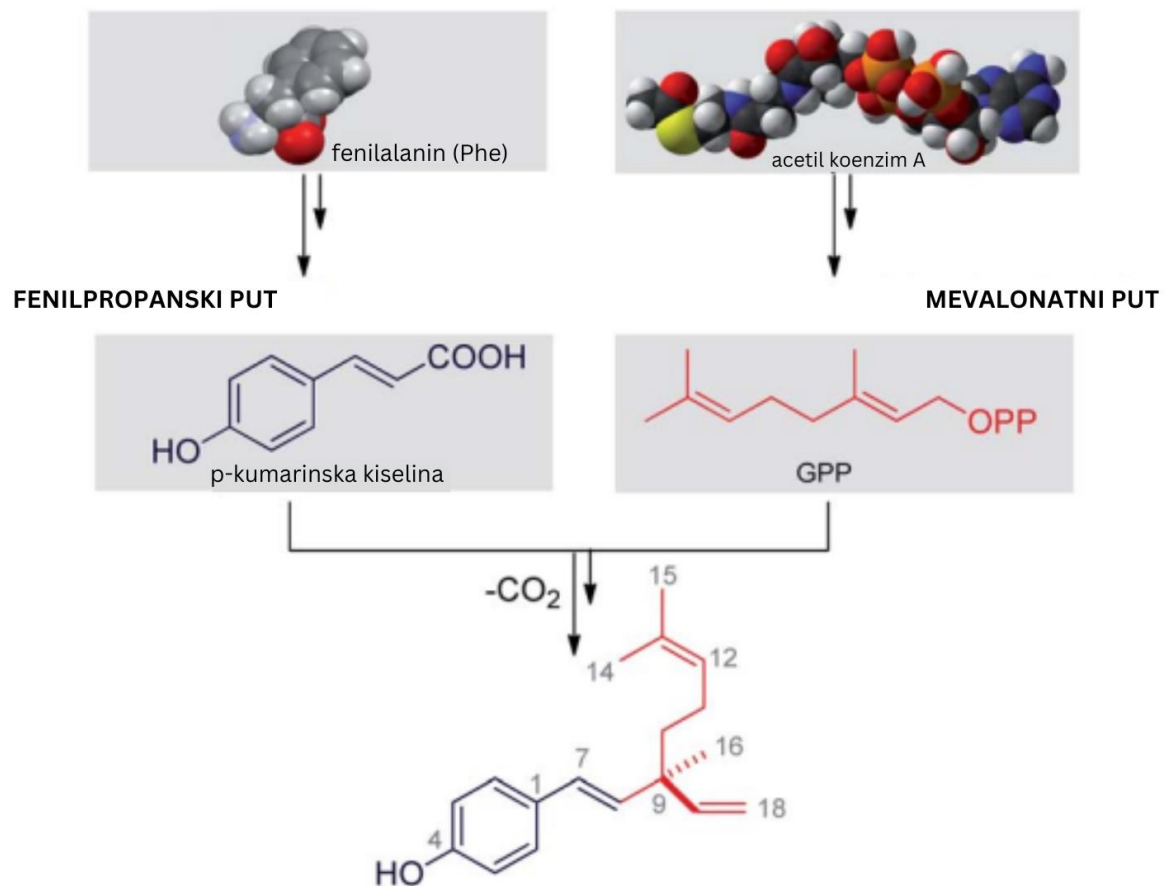
1.4.2. Odnos strukturnih svojstava i aktivnosti bakuchiola

Bakuchiol je meroterpenški fenol koji je prvi put izoliran 1966. godine, a biosintetiziran je 1983. godine pri čemu je zaključeno da je derivat fenilpropanskog puta (Jaferník i sur., 2020). Potpunu strukturnu konfiguraciju bakuchiola predstavio je Prakasa Rao 1973. godine (Prakasa Rao i sur., 1973), a prva kemijska sinteza bakuchiola izvedena je iste godine (Damodaran i Dev, 1973). Fenilalanin i mevalonska kiselina korišteni su kao supstrati za sintezu (Banerji i Chintalwar, 1984).

Višestruka bioaktivnost bakuchiola ovisi o njegovim kemijskim entitetima. Strukturno, bakuchiol [4-(3-etenil-3,7-dimetil-1,6-oktadien-1-il)-fenol] je dijelom fenol, a dijelom terpen (fenolna jedinica u kombinaciji s terpenom), stoga je meroterpen koji kombinira ta dva strukturna elementa u jednoj molekuli. Izraz „meroterpen“ prvi je upotrijebio 1968. godine Sir John Warcup Cornforth (Cornforth, 1968) za opisivanje tvari prirodnog podrijetla s različitim biosintetskim putevima koji su djelomično izvedeni iz terpenoidne skupine. Drugim riječima, struktura bakuchiola uključuje jednu hidroksilnu skupinu na aromatskom prstenu i nezasićeni lanac ugljikovodika (u para-položaju) s tri olefinske veze i jednim tetra-alkiliranim kvarternim ugljikovim stereocentrom. Jedna od olefinskih veza (stiril) je konjugirana s

aromatskim prstenom, a apsolutna konfiguracija (asimetrični stereocentar) posjeduje (S)-kiralni centar u svojoj kemijskoj strukturi. Dugi hidrofobni alkanski lanac bakuchiola uzrok je njegove slabe topljivosti u vodi, a za biološku aktivnost bakuchiola odgovorne su terpenске i 4-hidroksistirilne skupine.

Bakuchiol ima vlastitu strukturnu i kemijsku raznolikost, koja potječe iz mješovitog puta biosinteze (Slika 3) koji uključuje kombinaciju građevnih podjedinica na bazi izoprena i aminokiselina (Krishna i sur., 2022).



Slika 3. Shema biosinteze bakuchiola (preuzeto i prilagođeno prema Krishna i sur., 2022)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Starenje kože je višečimbenični proces koji uključuje stvaranje ROS-ova i s njima povezani oksidativni stres, uzastopne upale, smanjenu održivost epidermalnih i dermalnih stanica te oštećenje izvanstaničnog matriksa dermisa. Učinkovita dermatokozmetika za prevenciju i regresiju starenja kože u idealnom bi slučaju trebala djelovati na sve nabrojane procese.

Kako se tržište za proizvode protiv (foto)starenja koji se izdaju bez recepta kontinuirano širi, želja za proizvodima sličnim retinoidima, ali s manje nuspojava, raste. Bakuchiol je monoterpen biljnog podrijetla koji je u zadnja dva desetljeća stekao veliku pažnju stručne i znanstvene zajednice zahvaljujući svojim antioksidativnim, regenerativnim, antibakterijskim i protuupalnim svojstvima. Zbog brojnih bioloških učinaka koji mu se pripisuju postao je popularan i u kozmetičkoj industriji. Naime, unatoč nedostatku strukturne sličnosti, ali zbog male molekularne mase te sličnog načina djelovanja, bakuchiol je prepoznat kao funkcionalni analog retinola.

Stoga je cilj ovog rada bio napraviti usporedbu bakuchiola s retinolom i njegovim derivatima, koji se trenutno smatraju zlatnim standardom u topikalnoj dermatokozmetici protiv (foto)starenja. Također, obrađen je pristup formuliranju dermatokozmetičkih pripravaka s bakuchiolom i provedena je analiza formulacija s bakuchiolom trenutno dostupnih na tržištu Europske unije.

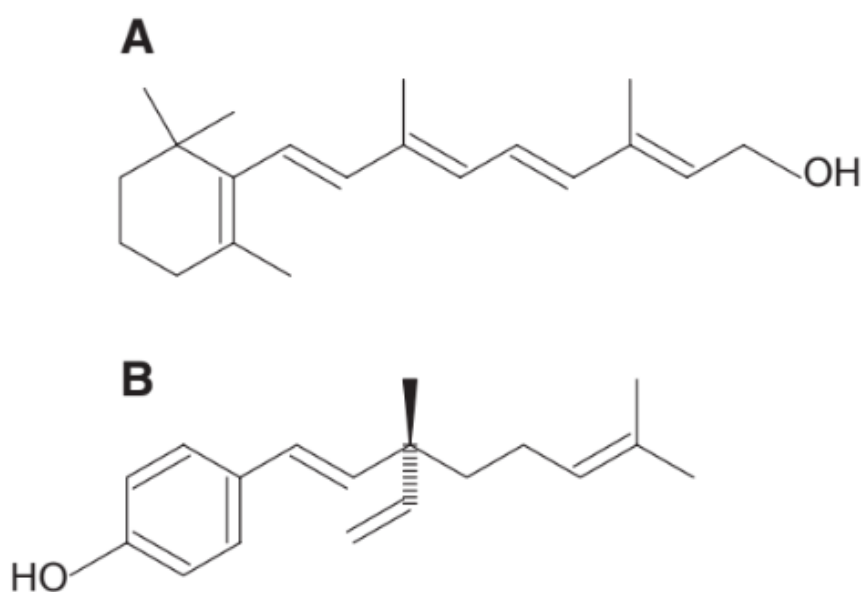
3. MATERIJALI I METODE

Znanstvena i stručna literatura pretraživana je prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu, koristeći bazu podataka PubMed i Google Scholar. Sveobuhvatno pretraživanje recenziranih članaka provedeno je putem PubMeda i Google Scholar koristeći ključne pojmove „bakuchiol“, „starenje“ i „fotostarenje“. Referentni dio svakoga članka je pregledan kako bi se pronašli dodatni članci. Elektroničkim putem pretraživalo se od općih prema specijaliziranim člancima/poglavljima. Pretraživane su i mrežne stranice kozmetičkih proizvođača.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Usporedba djelovanja bakuchiola i retinoida

Za razliku od retinola, koji se u proizvodima za njegu kože primjenjuje od 1984. godine, bakuchiol je tek nedavno dobio pozornost kao aktivni spoj u topikalnoj njezi kože, osobito u borbi protiv (foto)starenja kože. Iako retinol i bakuchiol ne pokazuju strukturne sličnosti (Slika 4), istraživačka studija koju su objavili Chaudhuri i Bojanowski 2014. pokazala je da retinol i bakuchiol imaju sličan profil ekspresije gena, posebno u nekim ključnim genima i proteinima uključenima u procese starenja kože (ovo se odnosi na učinke nakon njihove primjene).

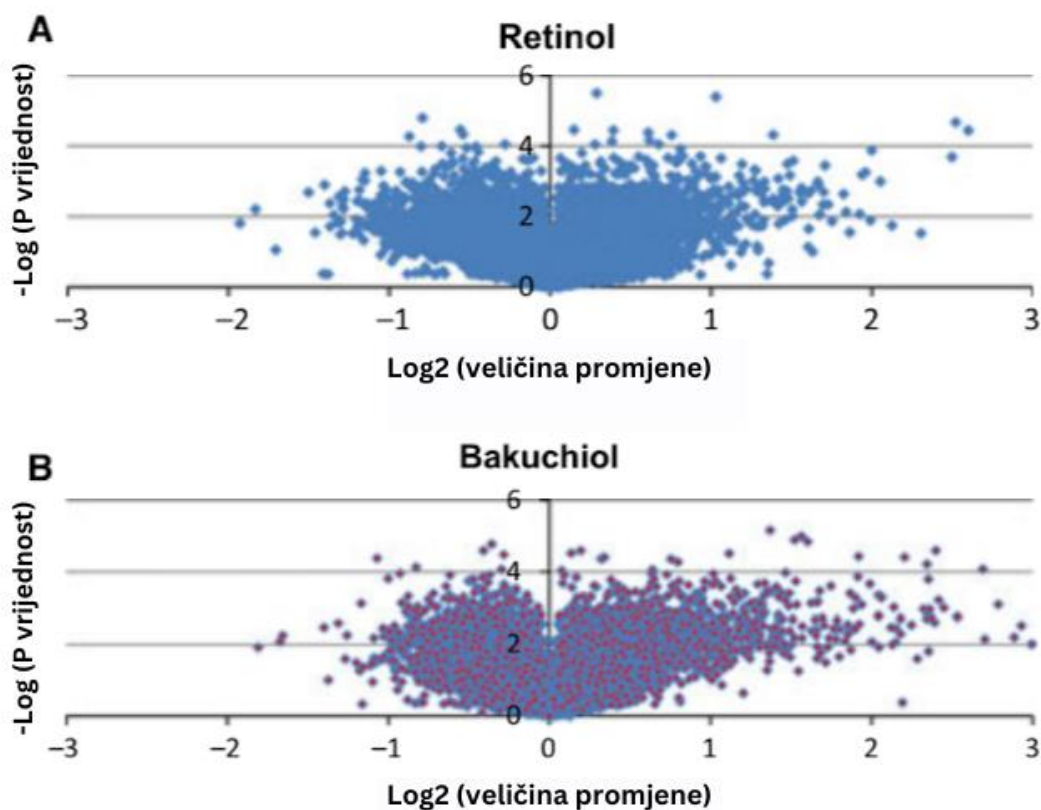


Slika 4. Usporedba kemijske strukture retinola (A) i bakuchiola (B)
(preuzeto iz Chaudhuri i Bojanowski, 2014)

Budući da retinol utječe na ekspresiju velikog broja gena, komparativno profiliranje genske ekspresije prikladna je metoda za identifikaciju spojeva sličnih retinolu. Preklapajuća svojstva djelovanja retinola i bakuchiola dokazana su na razini cijelog genoma usporedbom oblika vulkanskih plotova dobivenih analizom kožnih nadomjestaka tretiranih retinolom i bakuchiolom (Slika 5). Vulkanski plot je dijagram raspršenosti koji se koristi za prepoznavanje značajnih promjena u velikim skupovima podataka, kao što su podaci dobiveni primjenom molekularnih tehnika poput DNA biomikročip analize (engl. DNA microarray test) i enzimski povezanog imunosorbentnog testa (ELISA test) (Chaudhuri i Bojanowski, 2014). Na temelju spomenutih analiza dokazano je da postoji velika sličnost u genskoj ekspresiji bakuchiola i

retinola te da, unatoč maloj strukturnoj sličnosti s retinolom, bakuchiol može poslužiti kao funkcionalni analog retinola biljnog porijekla (fitoanalog) jer sličnosti u ekspresiji gena obećavaju sličnu aktivnost *in vivo* (Chaudhuri i Bojanowski, 2014).

Doista, bakuchiol djeluje na nekoliko staničnih puteva sličnih onima na koje ciljaju retinoidi, uključujući modulaciju gena receptora RA i regulaciju sinteze kolagena i enzima izvanstaničnog matriksa. U isto vrijeme, neki geni koji su regulirani retinolom nisu pod utjecajem bakuchiola, što ukazuje na moguću prednost potonjeg u smislu nuspojava.



Slika 5. Vulkanski plot podataka DNA biomikročip analize za (A) retinol i (B) bakuchiol (preuzeto i prilagođeno prema Chaudhuri i Bojanowski, 2014)

4.1.1. Učinak protiv starenja kože

Retinol i bakuchiol su pokazali sličnu modulaciju gena uključenih u izgradnju i funkcioniranje izvanstaničnog matriksa (ISM) i dermoepidermalnog spoja (DES). ISM čini najveći dio dermisa, isključujući vodu i stanice. Proteini i složeni šećeri čine većinu ISM-a, a raspoređeni su u urednu mrežu vlakana povezanu fizičkim ispreplitanjima, suprotnim ionskim nabojima, kovalentnim vezama i poprečnim povezivanjem u biomehanički matriks. DES pak

osigurava koheziju između dermisa i epidermisa. S godinama, ISM i DES postupno propadaju što rezultira stanjivanjem kože i morfološkim izravnavanjem njene površine (Chaudhuri i Bojanowski, 2014). Retinol je dobro poznati inhibitor tih procesa, a otkriće da bakuchiol ima djelovanje slično retinolu na razini ISM-a i DES-a čini ga zanimljivim novim kandidatom za topikalnu dermatokozmetičku primjenu protiv starenja kože.

Kao što je ranije spomenuto, jedan od glavnih razloga starenja organizma je oksidativni stres. Budući da indukcija ROS-ova dovodi do upalnog stresa, Bluemke i suradnici (2022) istraživali su učinke bakuchiola i retinola na ekspresiju dva proupalna citokina: prostaglandin E2 (PGE2) i inhibitorni faktor migracije makrofaga (MIF). Prvo su analizirali PGE2, koji je glavni prostaglandin koji se stvara u ljudskoj koži. PGE2 smanjuje proizvodnju kolagena i inducira ekspresiju matriksne metaloproteinaze 1 (MMP-1) u fibroblastima *in vitro*. Ovi procesi posredovani citokinom PGE2 uključeni su u cjelokupni proces starenja kože. Normalno se u koži sintetiziraju male količine PGE2, međutim, kod starenja kože fibroblasti pokazuju povišene razine PGE2. Stoga bi ciljanje PGE2 moglo biti obećavajuća strategija za suprotstavljanje starenju kože koje je uzrokovano smanjenom produkcijom kolagena. Bluemke i suradnici (2022) su po prvi puta pokazali da i bakuchiol i retinol značajno smanjuju razine PGE2 u humanim dermalnim fibroblastima (HDF) pri čemu je učinak ovisan o primijenjenoj dozi, a učinak posredovan retinolom bio je manje izražen nego učinak posredovan bakuchiolom.

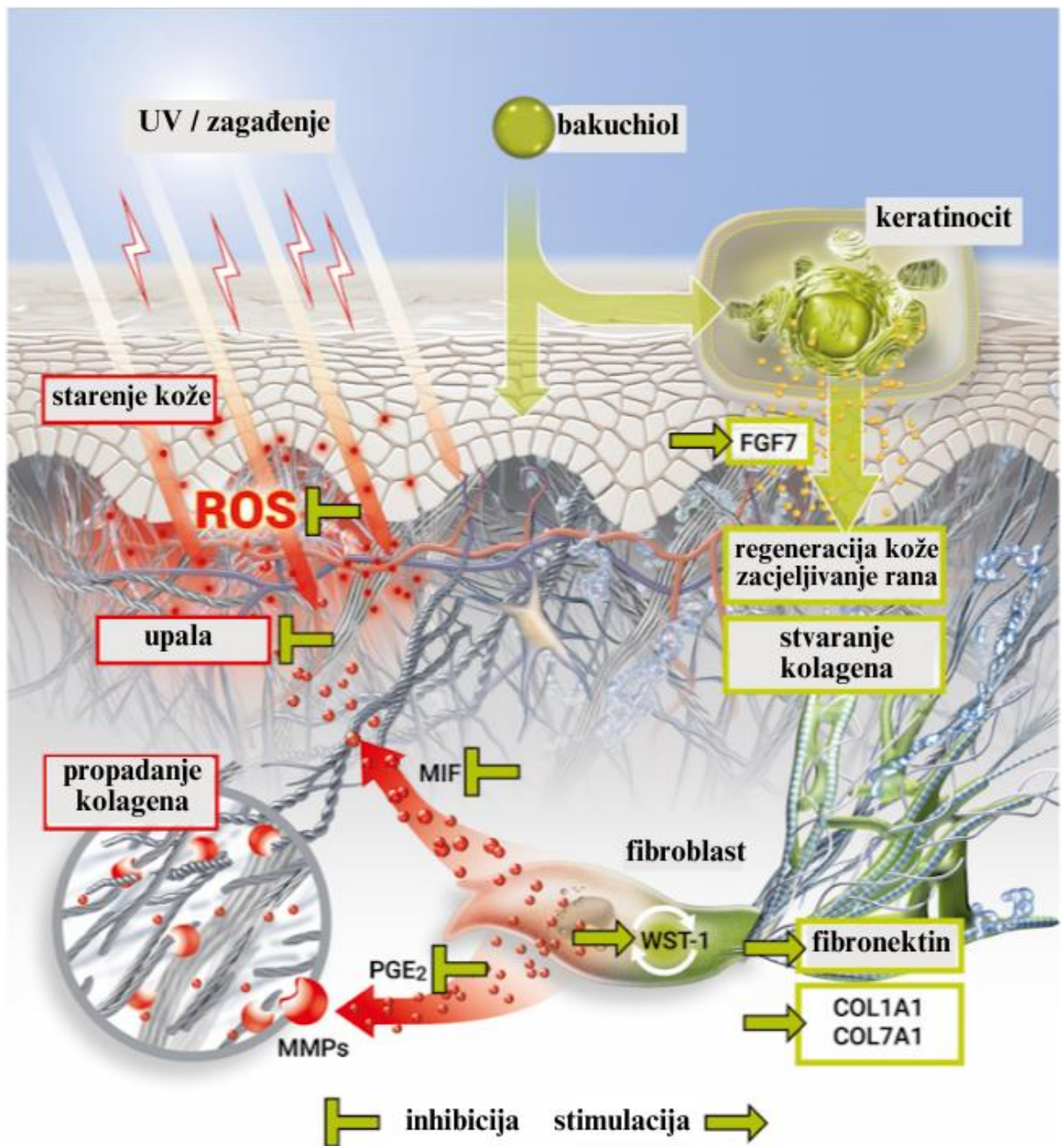
MIF je još jedan proupalni citokin koji se eksprimira u raznim organima, uključujući kožu. Presudan je za staničnu proliferaciju, angiogenezu i diferencijaciju. U kontekstu fotostarenja, i UVA i UVB zračenje povećavaju lučenje MIF-a od strane keratinocita i dermalnih fibroblasta. Urschitz i suradnici (2002) pisali su o četverostrukom povećanju regulacije MIF mRNA u fotoostarjeloj preaurikularnoj koži. Bluemke i suradnici (2022) su dokazali slično smanjenje razine MIF proteina u HDF-ovima inducirano bakuchiolom i retinolom, koje je bilo značajno, što ukazuje na protuupalna svojstva ovih molekula. Navedeno je u skladu s rezultatima ranijih studija koje su također pokazale da bakuchiol djeluje protuupalno (Chaudhuri i Bojanowski, 2014; Xin i sur., 2019). Iako su razine i PGE2 i MIF povećane tijekom starenja kože, njihova se regulacija odvija putem dva različita signalna puta. Stoga smanjenje obaju faktora primjenom bakuchiola ili retinola predstavlja protuupalni pristup u prevenciji i regresiji starenja kože.

Keratinociti stimuliraju fibroblaste na sintezu faktora rasta, koji zauzvrat stimuliraju proliferaciju keratinocita na dvostruki parakrini način. Čimbenik rasta keratinocita (FGF7)

primjer je jednog takvog mitogena. FGF7 pojačava proliferaciju keratinocita kao i njihovu interakciju s komponentama ISM-a. Bluemke i suradnici (2022) su pokazali da su HDF-ovi tretirani bakuchiolom prezentiraju značajno povećane razine proteina FGF7. Nasuprot tome, razina FGF7 bila je samo blago smanjena nakon primjene retinola. Ovo otkriće sugerira da bakuchiol može podržati regeneraciju i procese popravka kože izravnom regulacijom keratinocita i neizravnom stimulacijom proliferacije fibroblasta.

U skladu sa smanjenjem stanične aktivnosti, starenje kože karakterizira smanjena proizvodnja kolagena i drugih komponenti ISM-a, kao i povećana ekspresija MMP-ova. Te promjene rezultiraju oštećenjem ISM-a, poremećajem funkcija kože i posljedično nastankom bora. Chaudhuri i Bojanowski (2014) su pokazali da bakuchiol pojačava kolagen alfa-1(I) lanac (COL1A1) na razini gena i proteina. COL1A1 je najzastupljeniji strukturni protein u koži. Međutim, ostarjeli fibroblasti pokazuju smanjenu sposobnost sinteze kolagena. Kolagen alfa-7(VII) lanac (COL7A1) stvara fibrile za sidrenje u DES i poboljšava mehaničku stabilnost kože. Tijekom fotostarenja, razine COL7A1 se smanjuju, uzrokujući slabljenje veze između dermisa i epidermisa. Bluemke i suradnici (2022) pokazali su da bakuchiol i retinol povećavaju razine COL1A1 potvrđujući ranija opažanja Chaudhurija i Bojanowskog, tj. da bakuchiol izaziva povećanje sinteze kolagena tipa I i IV, te da stimulira model zrelih fibroblasta za proizvodnju kolagena tipa III.

Zaključno, retinol i bakuchiol reguliraju nekoliko gena važnih za integritet ISM-a i DES-a, kao što su epitelni kaderin (E-kaderin), laminin, akvaporin 3 (AQP3) i nekoliko vrsta kolagena (COL1A2, COL4A6, COL9A2, COL9A3, COL4A6, COL17A1), što sugerira da bakuchiol učinkovito inhibira propadanje ISM-a i DES-a različitim mehanizmima, kako je prikazano na slici 6 (Park, 2022). Poznato je da topikalni retinol inhibira UV-induciranu regulaciju MMP-ova i sprječava degradaciju kolagena, dok istovremeno povećava rast fibroblasta i sintezu kolagena, što rezultira neto povećanjem kolagena u koži. Uz poželjno djelovanje na receptore za RA, bakuchiol pokazuje obećavajući profil djelovanja nalik retinolu.



Slika 6. Poticajno i inhibitorno djelovanje bakuchiola u koži
(preuzeto i prilagođeno prema Bluemke i sur., 2022)

4.1.2. Zacjeljivanje rana

Proces zacjeljivanja rana usporava se sa starenjem kože zbog oslabljene stanične proliferacije i migracije fibroblasta i keratinocita, smanjene reakcije na faktore rasta i smanjene sinteze komponenti ISM-a. Ova zapažanja koreliraju s općim promjenama koje se događaju

tijekom starenja kože. Stoga sposobnost aktivnih spojeva da stimuliraju regenerativne procese može ukazivati i na njihov potencijal pomlađivanja kože.

Adhezijski glikoprotein fibronektin koji je obilno prisutan u ISM-u postoji u dvije izoforme: plazmatski fibronektin i stanični fibronektin, te ima ključnu ulogu u razvojnim procesima, staničnoj adheziji, migraciji i diferencijaciji. Stanični fibronektin se stvara i sastavlja u fibrilne mreže, utječući na homeostazu ISM-a i interakcije stanica ISM-a. Kao glavna komponenta ISM-a, fibronektin igra ključnu ulogu u zacjeljivanju rana, bitan je za stvaranje tkiva i popravak vezivnog tkiva. Djeluje u svim fazama zacjeljivanja rana i na taj način stupa u interakciju s različitim tipovima stanica kako bi izgradio ISM. Kronično izlaganje UV zračenju dovodi do smanjene ekspresije fibronektinskih gena što je potvrđeno biopsijom ljudske kože. Nakon stimulacije bakuchiolom i retinolom potvrđena je značajna regulacija ekspresije staničnih fibronektinskih proteina u HDF-ovima (Bluemke i sur., 2022).

Ranije spomenuti FGF7 još je jedan faktor važan za zacjeljivanje rana. FGF7 se uglavnom nalazi u dermalnim fibroblastima u blizini rane i u fibroblastima granulacijskog tkiva, a u akutnim ljudskim ranama ekspresija gena FGF7 brzo se povećava. Uzimajući u obzir uključenost fibronektina i FGF7 u zacjeljivanju rana i bakuchiolom induciranu regulaciju ovih čimbenika *in vitro*, primijenjen je *in vitro* model zacjeljivanja rana. Pritom je površina regeneriranog epidermisa kod rana tretiranih bakuchiolom značajno povećana, dok retinol nije imao učinka (Bluemke i sur., 2022). Ovi podaci odražavaju izraženiji *in vitro* učinak bakuchiola na parametre FGF7, fibronektin i staničnu metaboličku aktivnost povezanu sa zacjeljivanjem rana u usporedbi s retinolom (Slika 6).

4.1.3. Liječenje akni i antimikrobno djelovanje

Acne vulgaris česta su, kronična i ponavljajuća bolest koju uzrokuju višestruki etiološki čimbenici uključujući hiperkeratinizaciju folikula, povećanu proizvodnju sebuma, proliferaciju *Propionibacterium acnes* i upalu (Leyden, 1995). Postoje četiri glavna cilja u trenutnoj preporučenoj terapiji akni: (i) ispravljanje izmijenjenog obrasca folikularne keratinizacije, (ii) smanjenje produkcije žlijezda lojnica, (iii) smanjenje populacije folikularnih bakterija, posebno *Propionibacterium acnes*, (iv) stvaranje protuupalnog učinka inhibicijom proizvodnje ekstracelularnih upalnih produkata putem inhibicije ovih mikroorganizama (Chaudhuri i Marchio, 2011). Bakuchiol je vjerojatno jedini agens nakon topikalnih retinoida koji se pokazao učinkovitim protiv više patofizioloških obilježja akni (Chaudhuri i Marchio, 2011).

Enzim 5- α -reduktaza pretvara testosteron u DHT (dihidrotestosteron), koji se veže na androgene receptore na lojnim žlijezdama i uzrokuje pretjeranu proizvodnju masti. Višak masnoće začepљуje pore kože, dopuštajući rast bakterija koje uzrokuju upalu, infekciju i vidljive akne. Stoga proizvod koji ili naniže regulira stvaranje 5- α -reduktaze ili je inhibitor aktivnosti 5- α -reduktaze može biti učinkovito rješenje za terapiju akni. Dokazano je da su i bakuchiol i retinol učinkoviti u smanjenoj regulaciji stvaranja 5- α -reduktaze, odakle i pokriće za mogućnost primjene u terapiji akneične kože (Chaudhuri i Marchio, 2011).

Pilot klinička studija je pokazala da bakuchiol učinkovito smanjuje akne i da je još učinkovitiji u kombinaciji sa salicilnom kiselinom. Na temelju rezultata kliničke studije, formulacije koje sadrže 1 % bakuchiola u kombinaciji s 2 % salicilne kiseline pokazuju gotovo 70 %-tno smanjenje lezija od akni i upale, procijenjeno pomoću skale ocjenjivanja akni. Sljedeći najbolji rezultat postignut je 1 %-tnim bakuchiolom, koji smanjio akne za oko 57 %, dok je 2 %-tna salicilna kiselina smanjila akne za oko 48 % (Chaudhuri i Marchio, 2011).

Širokospektralno antibakterijsko i antifungalno djelovanje također je poželjno za tretmane protiv akni budući da zahvaćena koža pokazuje mnogo više razine *Staphylococcus spp.* i *Candida albicans*. Pokazano je da bakuchiol ima izvrsnu inhibitornu aktivnost na *Propionibacterium acnes*, te je vrlo učinkovit u inhibiciji drugih mikroorganizama kao što su *Staphylococcus epidermidis* i *Candida albicans* (Chaudhuri i Marchio, 2011). Za usporedbu, klinička studija Péchère i suradnika pokazala je da retinoidi kao što su RA i retinol ne pokazuju nikakvo antibakterijsko djelovanje niti antimikrobnu aktivnost, dok je retinaldehid učinkovit inhibitor *Staphylococcus epidermidis* i *Candida albicans* (Péchère i sur., 2002).

4.1.4. Protuupalno djelovanje

Upala je učestali i ozbiljan problem kože zahvaćene aknama i drugim dermatološkim stanjima. Nažalost, malo je opcija dostupno za izravno liječenje upale koja prati akne. Međutim, bakuchiol ima umjereno inhibitorno djelovanje na citokrom c oksidazu II (COX-2) (IC₅₀ 514 μ g/mL) i snažno inhibitorno djelovanje na citokrom c oksidazu I (COX-1) (IC₅₀ 14,7 μ g/mL) (Chaudhuri i Marchio, 2011).

Osim toga, proizvodnja velike količine dušikovog oksida (NO) nakon indukcije gena inducibilne NO sintaze (iNOS) uključena je u patogenezu upalnih bolesti. Bakuchiol učinkovito inhibira NO induciran γ -interferonom i lipopolisaharidom (LPS) (53,7 %) te proizvodnju PGE₂ (84,2 %) u makrofagima (RAW 264.7) inaktivacijom nuklearnog faktora- κ B i inhibicijom ekspresije mRNA sintaze ugljičnog monoksida, što rezultira protuupalnim

učinkom (Pae i sur., 2001). Za usporedbu s retionidima, nije utvrđeno da je retinol iNOS inhibitor dok je RA potvrđeni inhibitor (Oh i sur., 2001).

Bakuchiol je također slabi inhibitor sekretorne i intracelularne fosfolipaze A2 i smanjuje proizvodnju leukotriena B4 i tromboksana B2 od strane ljudskih neutrofila i mikrosoma trombocita ovisno o dozi (Ferrándiz i sur., 1996). Uz to, bakuchiol inhibira razne funkcije leukocita, kao što su proizvodnja, migracija i degranulacija eikozanoida na mjestu upale (Choi i sur., 2010). Zahvaljujući opisanim mehanizmima djelovanja bakuchiol ima izvanrednu protuupalnu sposobnost.

4.1.5. Antipigmentacijsko djelovanje

Bakuchiol može ometati dva koraka puta sinteze melanina, blokirajući aktivaciju hormona koji stimulira *alfa*-melanocyte ili blokirajući ekspresiju tirozinaze (enzima koji ograničava brzinu reakcije sinteze melanina). Supresivni učinci bakuchiola na proizvodnju melanina u koži dobar su razlog za primjenu ovog spoja kao kozmeceutika u tretiranju hiperpigmentacije kože (Dhaliwal i sur., 2019). Kang i suradnici (2020) pokazali su da je biljni ekstrakt *Cullen corylifolium* koji sadrži 77 % bakuchiola smanjio biosintezu melanina u normalnim ljudskim epidermalnim melanocitima, a aktivnost je pripisana smanjenju ekspresije enzima tirozinaze, smanjenju potpornih proteina TRP-1 (engl. tyrosinase-related protein 1), TRP-2 (engl. tyrosinase-related protein 2) te transkripcijskog faktora SOX-9 u melanocitima, bez značajne toksičnosti. Studija je također pokazala smanjenu regulaciju stvaranja dendrita melanocita, neophodnih za prijenos melanosoma u susjedne keratinocyte. Istaknuta je i snažna inhibicija reakcije tirozinaze kao dodatni komplementarni mehanizam za depigmentacijsku aktivnost navedene u ovoj (Kang i sur., 2020.) i drugim studijama (Dhaliwal i sur., 2019; West i sur., 2021). Navedeno upotpunjuje razmišljanje mehanizama depigmentacijskog djelovanja bakuchiola (Cariola i sur., 2023).

Topikalni retinoidi također smanjuju intenzitet hiperpigmentiranih lezija inhibirajući prijenos melanosoma u keratinocyte i smanjujući pigmentaciju tako što ubrzavaju epidermalnu obnovu (Pandya i Guevara, 2000). Grimes i suradnici objavili su da je 0,1 %-tna krema s tazarotonom, topikalnim retinoidom treće generacije, bila učinkovita za postinflamatornu hiperpigmentaciju (PIH) povezanu s aknama, značajno smanjujući intenzitet pigmentacije i zahvaćenu površinu (Grimes i Callender, 2006). U studiji koja je uspoređivala tazaroten u formulaciji 0,1 %-tne kreme u odnosu na 0,3 %-tni adapalen gel, Tanghetti i suradnici izvijestili su da je u 16 tjedana tazaroten značajno smanjio PIH u pacijenata s aknama. Adapalen je

također smanjio PIH, ali nije postigao značajne razlike u odnosu na početnu vrijednost (Tanghetti i sur., 2010). Osim toga, 25 % ispitanika liječenih tazarotonom pokazalo je potpuno povlačenje PIH-a.

4.1.6. Antioksidativno djelovanje

Oksidativni stress, koji potječe od unutarnjih metaboličkih procesa ili od vanjskih toksina i stresora iz okoliša, značajno pridonosi starenju kože. Antioksidansi stoga igraju presudnu ulogu u (foto)starenju i karcinogenezi kože. Pritom egzogeni antioksidansi nadopunjuju fotozaštitne endogene antioksidanse u koži i štite ju od oštećenja uzrokovanih ROS-ovima uslijed akutnog i kroničnog izlaganja suncu.

Smatra se da bakuchiol posjeduje antioksidativna svojstva, uglavnom zahvaljujući svom terpenoidnom ostatku (Adhikari i sur., 2003). Pokazalo se da bakuchiol aktivira faktor 2 povezan s nuklearnim eritroidnim faktorom 2 (Nrf2), glavnim regulatorom koji štiti stanice od oksidativnog i elektrofilnog stresa (Park, 2022). Uz to, bakuchiol je proučavan kao antioksidans zbog svoje sposobnosti da interferira sa sustavima koji proizvode slobodne radikale, inhibira peroksidaciju mikrosomalnih lipida, smanjuje translokaciju faktora indukcije mitohondrijske apoptoze (AIF) i gasi superoksidne i hidroksi radikale *in vitro* (Draeos i sur., 2020).

Studije optičke pulsne radiolize potvrdile su da antioksidativno djelovanje bakuchiola proizlazi iz inhibicijskog učinka na peroksil radikale linolne kiseline, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikale i glutionil radikale te sprječavanja peroksidacije lipida i proteina. Antioksidativni učinak bakuchiola povezan je s njegovom zaštitnom aktivnošću prema enzimima respiratornog lanca koji se nalaze u mitohondrijima i s njegovom inhibicijskom aktivnošću protiv nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH)-ovisnih agonista i peroksidativnog oštećenja uzrokovanog dihidroksifumaratom (Haraguchi i sur., 2000).

Podaci iz istraživanja Bluemkea i suradnika (2022) pokazali su da bakuchiol, ali ne i retinol, ima visok antioksidativni kapacitet i snagu. Ovi su podaci u skladu s prethodnim studijama koje pokazuju da bakuchiol smanjuje oksidativni stres, sprječava peroksidaciju mitohondrijskih lipida i štiti funkciju mitohondrija (Haraguchi i sur., 2000; Xin i sur., 2019). U svim navedenim studijama nije zabilježeno da retinol djeluje antioksidativno.

4.2. Formuliranje kozmetičkih proizvoda s bakuchiolom

Bakuchiol kao kozmetičku sirovinu treba čuvati na temperaturama do 30 °C. Ne smije se izlagati toplini i svjetlu, a pri preporučenim uvjetima čuvanja pokazuje dobru stabilnost

(Presern i Kocevar Glavac, 2022). Bakuchiol dolazi u obliku viskoznog bezbojnog do žućkastog ulja, slabo je topljiv u vodi, ali je topljiv u organskim otapalima i lipidnim emolijensima. Može se miješati sa širokim spektrom emolijensa uključujući kaprinske/kaprilne trigliceride, C12-15 alkil benzoate i mineralna ulja, biljna ulja i silikone.

Da bi se bakuchiol uspješno uklopio, on se mora otopiti u odgovarajućem hidrofobnom emolijensu, a zatim dodati u formulaciju nakon miješanja faza tijekom izrade emulzije. Otopine bakuchiola mogu se dodati formulacijama tijekom izrade na temperaturama od oko 50 °C ili niže. Alternativno se može dodati izravno u uljnu fazu, ukoliko ju nije potrebno zagrijavati na visoku temperaturu. Za pripremu bezvodnih seruma ili prozirnih gelova mogu se koristiti derivati silikona kao što su dimetikon, ciklometikon ili dimetikonol te dimetikon krospolimer. Prilikom izrade formulacija s bakuchiolom potrebno je izbjegavati kontakt sa spojevima željeza ili bakra jer je bakuchiol fenolni spoj, koji po prirodi ima tendenciju stvaranja obojenih kompleksa u prisutnosti ovih metalnih iona, što se može spriječiti dodavanjem male količine (0,05 %) dinatrijevog etilendiamintetraetanoata (Na₂EDTA).

Bakuchiol ima nekoliko značajnih prednosti u odnosu na retinol, uključujući izvrsnu fotokemijsku i hidrolitičku stabilnost, dobar sigurnosni profil i lakoću formuliranja zbog mogućnosti miješanja s velikim brojem emolijensa i solubilizatora. Također, bakuchiol se može koristiti u dnevnoj njezi kože zbog svoje fotostabilnosti. Štoviše, bakuchiol je izvrstan stabilizator retinola u fotooksidativnim i singletnim kisikovim okruženjima. Ovo svojstvo može pomoći u smanjenju oksidativnog stresa uzrokovanog retinolom kada se kombinira s bakuchiolom i koristi u koncentracijama većima od fiziološke granice (Chaudhuri i Bojanowski, 2014).

Na temelju specifikacija proizvođača sastojaka bakuchiola (<https://sytheonltd.com/sytenol-a/>), preporučene koncentracije bakuchiola u gotovim formulacijama kreću se od 0,5 do 1 % (w/w), te je poželjan blago kiseli pH formulacije (< 6,5). Spomenuta koncentracija od 0,5 % (w/w) bakuchiola najčešća je u formulacijama koje su dosada procjenjivane u kliničkim studijama, a u kojima je pokazala željenu učinkovitost (Dhaliwal i sur., 2019; Chaudhuri i Bojanowski 2014; Goldberg i sur., 2019; Goldberg i sur., 2020). Također je utvrđeno da je bakuchiol kompatibilan sa salicilnom kiselinom i s benzoil peroksidom, što je vidljivo iz stabilnih formulacija protiv akni koje sadrže ova dva sastojka (Chaudhuri i Marchio, 2011).

4.3. Vrste i tehnološki oblici kozmetičkih pripravaka s bakuchiolom

Serumi

Bakuchiol se često koristi u serumima zbog svoje stabilnosti i učinkovitosti. Stabilan je u formulacijama na bazi vode u pH rasponu od 4 do 8 i može se koristiti u koncentracijama do 0,5 % bez izazivanja iritacije ili preosjetljivosti (Wang i sur., 2019). Serumi koji sadrže bakuchiol obično su formulirani kombinacijom humektansa, emolijensa i antioksidansa za poboljšanje hidratantnih učinaka i učinaka protiv starenja.

Kreme

Bakuchiol se također često koristi u kremama, koje su emolijentnije i hranjivije od seruma. Bakuchiol se može formulirati u obliku U/V emulzije u koncentracijama do 0,5 % bez utjecaja na stabilnost ili senzorna svojstva formulacije (Dhaliwal i sur., 2019). Kreme koje sadrže bakuchiol obično sadrže kombinaciju emolijensa, humektanata i okluzivnih tvari kako bi se osigurala dugotrajna hidratacija i učinak protiv starenja.

Ulja

Budući da je bakuchiol uljasta supstanca, može se formulirati u obliku ulja za lice, koja su bogata antioksidansima i masnim kiselinama. Bakuchiol je stabilan u raznim uljima, uključujući ulje jojobe, skvalan i suncokretovo ulje, te se može koristiti u koncentracijama do 0,5 % bez utjecaja na stabilnost ili senzorna svojstva ulja (Goldberg i sur., 2019). Ulja koja sadrže bakuchiol obično su formulirana s mješavinom hranjivih i umirujućih ulja kako bi se osigurala duboka hidratacija i učinak protiv starenja.

Maske

Bakuchiol se može koristiti u raznim vrstama maski za lice, kao što su tzv. *sheet* maske ili maske koje se ispiru. Bakuchiol je stabilan u hidrogel maskama i može se koristiti u koncentracijama do 0,5 % bez izazivanja iritacije ili senzibilizacije. Maske koje sadrže bakuchiol obično su formulirane s kombinacijom hidratantnih i protuupalnih sastojaka koji umiruju i posvjetljuju kožu.

Kreme za područje oko očiju

Bakuchiol se može dodavati kao sastojak u kreme za područje oko očiju, koje su namijenjene za izgladivanje finih linija i bora oko osjetljivog područja oko očiju. Bakuchiol je stabilan u emulzijama na bazi vode pri pH rasponu od 4 do 8 i može se koristiti u koncentracijama do 0,5 % bez izazivanja iritacije ili preosjetljivosti (Wang i sur., 2019).

Tablica 1 donosi pregled kozmetičkih proizvoda protiv (foto)starenja s bakuchiolom kao aktivnom tvari na tržištu Europske unije. Kao što se može uočiti pregledom tablice, većina formulacija s bakuchiolom formulirana je kao serum ili krema namijenjena nanošenju na područje cijelog lica, s naglaskom na njegova svojstva protiv starenja (engl. anti-aging).

Bakuchiol se najčešće kombinira s drugim djelatnim tvarima kao što su tokoferol (68 % navedenih proizvoda), hijaluronska kiselina (21 % navedenih proizvoda), niacinamid (18 % navedenih proizvoda) te retinol i njegovi derivati (14 % navedenih proizvoda). Tokoferol (vitamin E) koristi se u kozmetici primarno kao antioksidans (Fiume i sur., 2018), dok niacinamid ima antipruritično, antimikrobno, vazoaktivno, fotoprotektivno, sebostatsko i antihiperpigmentacijsko djelovanje (Wohlrab i Kreft, 2014), a hijaluronska kiselina je poznata hidratanta komponenta kozmetičkih proizvoda (André, 2004). Zanimljivo je primijetiti da je u nazivu nekih proizvoda specifično navedeno da je proizvod s bakuchiolom direktna alternativa retinolu.

Tablica 1. Popis i sastav kozmetičkih proizvoda protiv (foto)starenja s bakuchiolom na tržištu Europske unije

PROIZVOĐAČ	NAZIV KOZMETIČKOG PROIZVODA	TEHNOLOŠKI OBLIK	TVRDNJA O DJELOVANJU	AKTIVNE TVARI PROTIV FOTOSTARENJA
Medik8	Bakuchiol peptides™ Retinol Alternative Peptide-Infused Serum	serum	pomaže smanjiti pojavu finih linija i bora; poboljšava cjelokupnu teksturu i tonus kože	bakuchiol (1,25 %) undecilenoil fenilalanin ekstrakt lista <i>Centella Asiatica</i> tokoferol
Rituals	The Ritual Of Namaste Bakuchiol Natural Booster	serum	protuupalno djelovanje; antioksidativno djelovanje; održava elastičnost kože; potiče obnavljanje stanica kože	bakuchiol tokoferol
Herbivore	Bakuchiol Retinol Alternative Smoothing Serum	serum	pomaže izgladiti izgled finih linija i bora dok osigurava hidrataciju	bakuchiol

Afrodita	Skin Specialist Retinol.2 pro-koncentrat	serum	obnavlja stanice kože, učinkovito smanjuje izraženost bora; vidljivo učvršćuje kožu; stvara sjajan, gladak izgled, jača prirodnu barijeru kože i djeluje hidratantno; ujednačava ten; smanjuje hiperpigmentaciju i nastanak prištića	hidroksipinakolon retinoat bakuchiol tokoferol mliječna kiselina niacinamid
Skintegra	Architect	serum	tretira akne, fotooštećenja kože (hiperpigmentaciju) i pojavu prvih znakova starenja (gubitak tonusa i bore)	bakuchiol (1 %) pantenol (B5) reservatrol kofein alantoin
Nivea	Cellular Expert Lift 3- zonski serum	serum	učinak podizanja kože; smanjene bore i podignute konture lica	bakuchiol

Paula's Choice	Clinical Discoloration Repair Serum	serum	vidljivo smanjuje mrlje koje se mogu pojaviti na obrazima, čelu, nosu i bradi; pomaže u kontroli i izbljeđivanju tamnih mrlja; ujednačava neravni ton kože	traneksamična kiselina niacinamid bakuchiol (0.5 %) tokoferol
Afrodita	Bakuchiol Phyto Retinol Shot	serum	značajno smanjuje izraženost bora i vidljivo učvršćuje kožu; ublažava hiperpigmentaciju; vidljivo poboljšava stanje masne, nečiste kože; pomaže u dijelu oksidacije sebuma; ograničava hiperkeratinizaciju te smanjuje nastanak prištića	bakuchiol niacinamid urea mliječna kiselina

Typology	Serum for Wrinkles and Blemishes with 0.3 % Retinol + 1 % Bakuchiol	serum	pomaže u rješavanju mrlja; potiče sintezu kolagenskih vlakana kako bi se smanjila pojava bora i tonirala koža	<p>bakuchiol (1 %)</p> <p>retinol</p> <p>tokoferol</p>
Sephora	Targeted Anti-Aging Bakuchiol Serum	serum	ciljano djeluje na bore i linije za vidljivo glađu, čvršću kožu i mlađahniji izgled	<p>bakuchiol (1 %)</p> <p>tokoferol</p>
Avene	DermAbsolu Recontouring serum	serum	bnavlja i tonira kožu, pa su konture lica vidljivo redefinirane; bori se protiv znakova starenja, pomaže štititi od gubitka kolagena zahvaljujući Sytenolu™	<p>bakuchiol</p> <p>tokoferol</p> <p>mliječna kiselina</p> <p><i>Vanilla Tahitensis</i></p> <p>hijaluronska kiselina</p>

Paula's Choice	Clinical 0.3 % Retinol + 2 % Bakuchiol Treatment	losion	podržava kožu osiromašenu kolagenom za ciljanje finih linija, dubokih bora, proširenih pora i gubitka čvrstoće	bakuchiol (2 %) retinol tetraheksildecil askorbat palmitoil tetrapeptide-7 palmitoil tetrapeptide-12 hijaluronska kiselina
Avene	DermAbsolu Day Defining dnevna krema	krema	njeguje kožu i vidljivo redefinira konture lica; koža je blistava, zategnuta i puna vitalnosti	bakuchiol tokoferol titanov dioksid ekstrakt ploda <i>Vanilla tahitensis</i>
BYOMA	Moisturising Rich Cream	krema	intenzivno hidratizira i poboljšava teksturu kože za pune, meke rezultate i jaču barijeru kože	bakuchiol tokoferol mliječna kiselina

Nivea	Cellular Expert Lift Pure Bakuchiol Anti-age Night Cream	krema	definira konture lica; obnavlja strukturu kože i smanjuje duboke bore	bakuchiol pantenol (B5) hijaluronska kiselina
Bioderma	Sébiium Sensitive	krema	njega za osjetljivu kožu sklonu aknama; umiruje, hidratizira kožu i uklanja mrlje	bakuchiol tokoferol ekstrakt lista <i>Ginkgo biloba</i>
Bioderma	Sébiium Global	krema	poboljšava izgled kože sklone nastanku akni; štiti lipide od oksidacije i održava njihovu kakvoću, štiti od zgušnjavanja sebuma, zatvaranja pora te nastanka prištića i komedona; njeguje i hrani masnu kožu	bakuchiol ekstrakt lista <i>Ginkgo biloba</i> salicilna kiselina

The Inkey List	Bakuchiol Moisturizer	krema	pomaže smanjiti pojavu finih linija i bora te ujednačiti ton kože	bakuchiol tokoferol
Balea	Beauty Expert noćna krema za lice	krema	intenzivno hidratizira; ublažava bore; povećava elastičnost kože i potiče prirodan proces regeneracije	bakuchiol tokoferol retinil palmitat
Nivea	Cellular Expert Lift SPF 30 dnevna krema	krema sa zaštitnim faktorom	potiče stvaranje kolagena u stanicama i pomaže obnoviti čvrstoću kože	bakuchiol tokoferol hijaluronska kiselina
Ole Henriksen	Wrinkle Blur Bakuchiol Eye Gel Creme	krema za područje oko očiju	trenutačno umanjuje izgled bora oko očiju; učvršćuje; poboljšava elastičnost i smanjuje izgled podočnjaka	bakuchiol alantoin

Avene	DermAbsolu Eyes Youth eye cream	krema za područje oko očiju	revitalizira i osvjetljava kožu oko očiju; natečenost i podočnjaci su smanjeni	bakuchiol tokoferol ekstrakt ploda <i>Vanilla Tahitensis</i>
Nivea	Cellular Expert Lift Sculpting sheet mask	maska	potiče stvaranje kolagena u stanicama i pomaže obnoviti čvrstoću kože; pomažu u vidljivom smanjenju bora	bakuchiol hijaluronska kiselina
Alverde	Intenzivna maska za lice – lavanda	maska	regenerira kožu i pruža joj mekoću i profinjenost	bakuchiol tokoferol hijaluronska kiselina
Avene	DermAbsolu Recontouring mask	maska	koža je obnovljena, blistava i intenzivno hidratizirana	bakuchiol tokoferol niacinamid

Afrodita	WHY MASK Maska za pomlađivanje i zaglađivanje BAKUCHIOL	maska	smanjuje pojavljivanje sitnih linija na koži; potiče obnavljanje kožnih stanica; smanjuje nepravilnosti na površini kože; ublažava hiperpigmentaciju	bakuchiol pantenol (b5) tokoferol
Catrice	Youth Boost Eye Serum za oči	serum za područje oko očiju	ostavlja kožu osvježenom i mladolikom	bakuchiol tokoferol hijaluronska kiselina
Good Molecules	Bakuchiol Oil Blend For Dry Skin	ulje za lice	smanjuje pojavu finih linija, bora i gubitak elastičnosti	bakuchiol

4.4. Podnošljivost bakuchiola i nuspojave

Kozmeceutici predstavljaju hibrid između kozmetike i lijekova. Sadrže aktivne sastojke koji modificiraju funkcije kože i poboljšavaju njezin izgled. Oni su most između lijekova i kozmetike za manja do umjerena kožna oboljenja. Nedostatak odgovarajućih regulatornih standarda za kozmeceutike znači da medicinski djelatnici moraju educirati pacijente o njihovoj sigurnosti (Kiruthika i sur., 2023). Nadalje, pacijenti i potrošači sve više koriste prirodne proizvode i traže prirodne sastojke, nadajući se da će tako izbjeći neželjene učinke „kemikalija”. Sukladno tome, bakuchiol se često predstavlja kao „prirodna” i „biljna” alternativa retinolu (fitoanalog), budući da je fotostabilniji i manje iritabilan od potonje molekule te se široko koristi u kozmetici protiv starenja kože i u tretmanu akni.

Glavna prednost bakuchiola u odnosu na retinol u pogledu štetnih učinaka uključuje njegov učinak na RAR. U profiliranju ekspresije gena, RAR- β i RAR- γ su regulirani retinolom, ali ne i bakuchiolom (Krishna i sur., 2022). Ovo otkriće u skladu je s činjenicom da se bakuchiol i formulacije koje sadrže bakuchiol općenito dobro podnose i da nisu zabilježene ozbiljne nuspojave u dosadašnjim studijama. U istraživanju Dhaliwala i suradnika (2019), ispitanici u skupini koja je primala retinol su imali značajno više ljuskanja i peckanja u usporedbi s bakuchiolom, a došlo je do značajnog smanjenja IL-8 u HDF-ovima, što ukazuje na smanjenu upalu nakon UVA zračenja. Lokalna iritacija kože uzrokovana topikalnim retinoidima, nazvana „retinoidna reakcija“, karakterizirana je svrbežom, eritemom, ljuštenjem i osjećajem pečenja na mjestu primjene, a smatra se da je pokrenuta otpuštanjem proupalnih citokina interleukina 1 (IL-1), faktora nekroze tumora (TNF- α), interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8) i kemokina MCP-1 (engl. monocyte chemoattractant protein 1). Retinol skoro da nema učinka na proteine koji vežu stanični retinol (CRBP II i CRBP IV), dok bakuchiol pokazuje značajno veću regulaciju. Nadalje, retinol uzrokuje nižu regulaciju CRABP1 gena, dok bakuchiol uzrokuje pojačanu regulaciju. Stoga bakuchiol služi kao spoj koji ima sličan, ali ne identičan obrazac ekspresije gena u usporedbi s retinolom, što u idealnom slučaju rezultira korisnim učincima sličnim retinolu, ali bez štetnih nuspojava sličnih retinolu.

Otkriće da RAR- β i RAR- γ nisu pojačano regulirani bakuchiolom dodatno je relevantno za sigurnost bakuchiola jer su ti RAR-ovi uključeni u različite procese razvoja fetusa, a bakuchiol ne igra ulogu u embriogenezi kao što to radi retinol. Iz ove ključne razlike u mehanizmu djelovanja proizlaze tvrdnje o sigurnosti bakuchiola u trudnoći. U svim pregledanim studijama zaključeno je da je bakuchiol siguran za korištenje u trudnoći. Nema

izvješća o sustavnim nuspojavama kod lokalne primjene bakuchiola. Međutim, važno je napomenuti da nisu provedena klinička ispitivanja na trudnicama ili dojiljama kako bi se potvrdila sigurnost u ovim populacijama pacijenata (Park, 2022).

Kada se fitokonstituenti ugrađuju u kozmetičke ili „hipoalergene“ proizvode, stvara se lažan osjećaj sigurnosti kako kod potrošača tako i kod medicinskih stručnjaka. Bitno je osvijestiti da su moguće razne kožne nuspojave kada se koriste fitokonstituenti i složene tvari biljnog podrijetla. Kako bi se dobili čisti ekstrakti bakuchiola, proces ekstrakcije bakuchiola iz *Cullen corylifolium* zahtijeva pročišćavanje ekstrakcijom tekućina-tekućina i kromatografijom na stupcu, popraćeno karakterizacijom izoliranog proizvoda putem nuklearne magnetske rezonancije (NMR) kao i plinske kromatografije i masene spektrometrije (GC-MS) (Afzal i Sivamani, 2023).

Tablica 2. Izvori bakuchiola i moguće nuspojave (preuzeto iz Afzal i Sivamani, 2023)

IZVOR BAKUCHIOLA	MOGUĆE NUSPOJAVE
bakuchiol - čisti	crvenilo nakon prvotne uporabe
bakuchiol - manje čisti	kontaktni dermatitis, fotoosjetljivost
ekstrakt biljke <i>Cullen corylifolium</i> (Babchi)	fotoosjetljivost uz eritem i stvaranje mjehura
čitava biljka <i>Cullen corylifolium</i> (Babchi)	fotoosjetljivost uz eritem i stvaranje mjehura te akutni dermatitis
bakuchi/babchi ulje	fitofotodermatitis - fototoksična reakcija uz bol i eritem koja može progradirati u buloznu erupciju

Bakuchiol se može ekstrahirati i u manje čistom obliku kao što je racemična smjesa, ekstrakt cijele biljke ili kao bakuchi/babchi ulje (Tablica 2). Međutim, valja znati da biljka *Cullen corylifolium* iz koje se izolira bakuchiol, osim monoterpena sadrži i druge kemijski aktivne spojeve uključujući flavonoide i kumarine (psoralidin, psoralen, izopsoralen i angelicin), koji mogu povećati rizik neželjenih nuspojava (Afzal i Sivamani, 2023). Primjerice, prisutnost psoralena i izopsoralena može povećati fotoosjetljivost kože kod lokalne primjene. Nadalje, list, korijen i stabljika *Cullen corylifolium* sadrže furokumarine. Uzrokovanje kožne

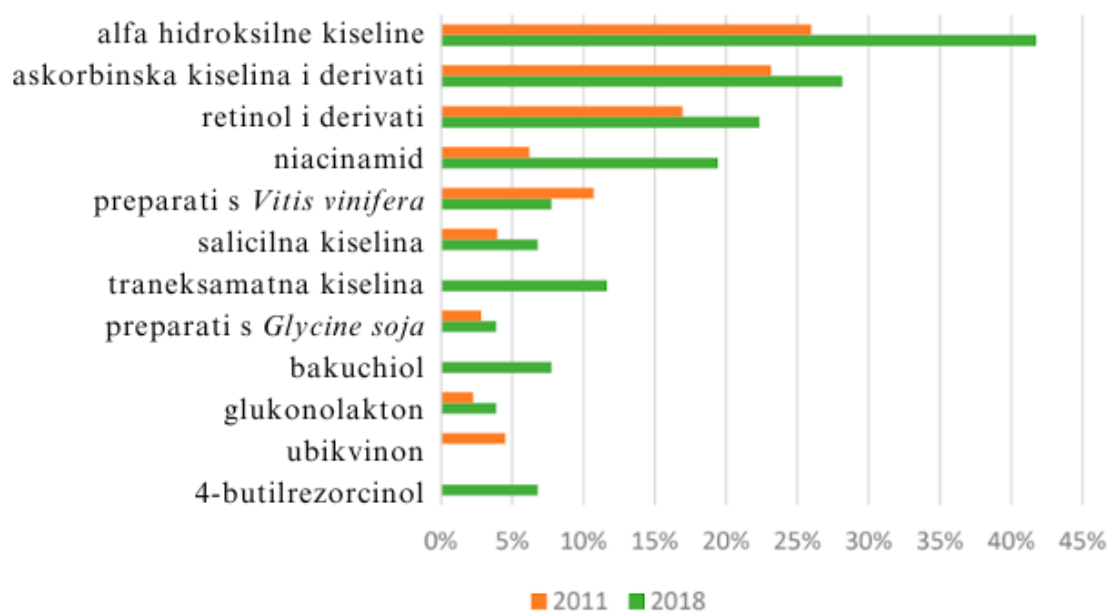
fotoosjetljivosti je dobro poznato svojstvo furokumarina nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti, s nuspojavama poput eritema, pigmentacije i oštećenja kože nakon latentnog perioda. Zbog navedenih fototoksičnih nuspojava, važno je imati pročišćene izolate bakuchiola prilikom formuliranja kozmetičkih proizvoda (Tablica 2) jer se na ovaj način može eliminirati rizik takvih nuspojava (Afzal i Sivamani, 2023).

Zabilježeni slučaj bakuchiola kao alergena jest slučaj pacijentice stare 33 godine s jednogodišnjom anamnezom eritematoznih i svrbežnih plakova na oba očna kapka, perioralnom području i vratu. Svoje simptome povezivala je s hranom, začinima i kavom, ali ne i s kozmetikom jer je izjavila da koristi samo „hipoalergene kozmetičke proizvode za osjetljivu kožu”. Nije imala drugih zdravstvenih problema niti atopije. Kožni ubodni test (engl. skin prick test) s inhalacijskim alergenima i hranom dali su negativne rezultate, nakon čega je ustanovljena alergija na bakuchiol. Bakuchiol je bio prisutan u kozmetici koju je koristila - Noreva Exfoliac Global 6 (Noreva Laboratoires, Pariz, Francuska) (Malinauskienė i sur., 2019). Drugi zabilježen slučaj je 23-godišnja žena s pozadinom sezonskog rinokonjunktivitisa i urtikarije koja je bila upućena na ispitivanje rekurentnog ekcema lica. Izvijestila je o ponavljanim pojavama eritematoznih i edematoznih lezija koje svrbe striktno lokalno na njezinom licu, točnije na kopcima nakon nanošenja *anti-age* kreme za područje oko očiju DermAbsolu Soin regard jeunesse, a koja sadrži bakuchiol (Laboratoires Dermatologiques AVÈNE, Pariz, Francuska) (Raison- Peyron i Dereure., 2019).

Iako su po učestalosti negativne reakcije na proizvode s bakuchiolom značajno rjeđe u usporedbi s proizvodima koji sadrže retinoide, važno je ustanoviti da su negativne reakcije na retinoidne proizvode popraćene godinama iskustva s tim proizvodima na tržištu, dok novostečena popularnost bakuchiola unatrag nekoliko godina može značiti da bi učestalost zabilježenih nuspojava u budućnosti potencijalno mogla biti veća.

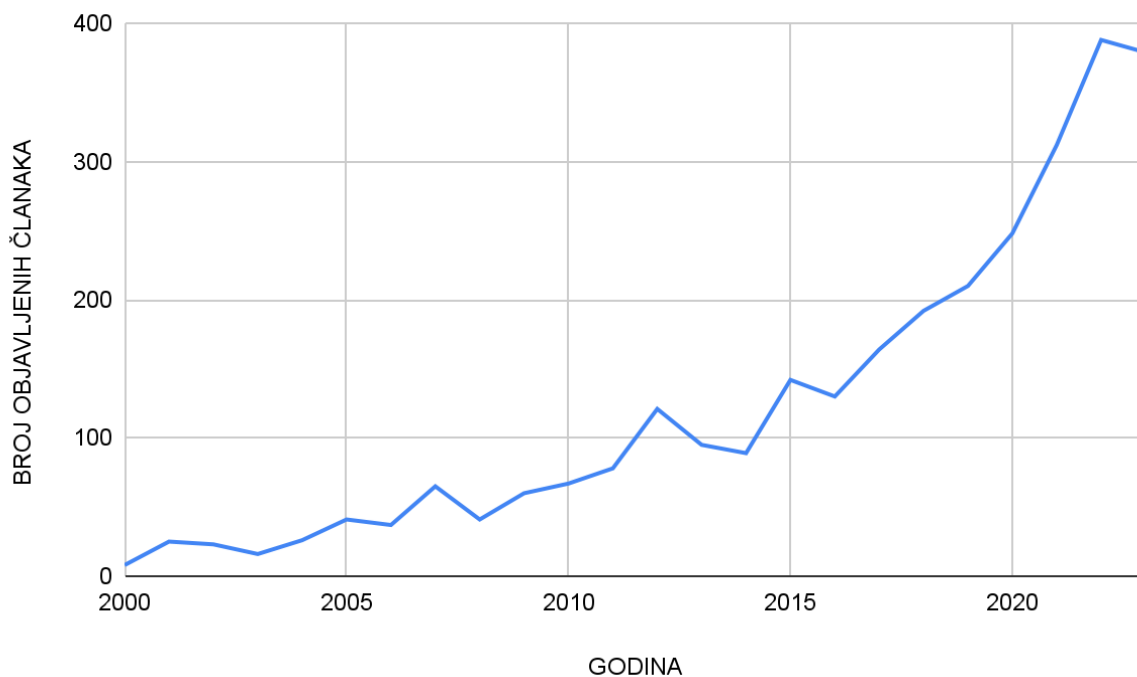
4.5. Trend bakuchiola u znanosti i kozmetičkoj industriji

Trend prirodnih i organskih proizvoda za njegu kože i potraga za molekulama koje bi bile alternativa retinoidima u borbi protiv (foto)starenja kože, stavili su fokus na bakuchiol kao vrlo zanimljiv novi sastojak u njezi kože kako u proizvodnji kozmetičkih pripravaka tako i u znanstvenim istraživanjima (Puyana i sur., 2022).



Slika 7. Popularnost antihiperpigmentacijskih sastojaka u proizvodima protiv (foto)starenja na tržištu 2011. i 2018. godine (preuzeto i prilagođeno prema Resende i sur., 2022)

Slika 7 grafički uspoređuje zastupljenost pojedinih antihiperpigmentacijskih aktivnih sastojaka u kozmetičkim pripravcima protiv starenja kože u 2011. godini u odnosu na 2018. godinu (Resende i sur., 2022). Analiza pruža vrijedan uvid u evoluciju aktivnih sastojaka koji se koriste u kozmetici protiv hiperpigmentacije i znakova starenja kože tijekom razdoblja od sedam godina. Analiza ujedno otkriva dosljednu prisutnost određenih ključnih aktivnih sastojaka tijekom navedenog razdoblja, naglašavajući njihovu trajnu popularnost i učinkovitost u formulacijama za njegu kože. Među njima se alfa-hidroksi kiseline, askorbinska kiselina i derivati te retinol i njegovi derivati pojavljuju kao vrlo popularni sastojci, odražavajući njihovu opću prepoznatljivost kao aktivnih sastojaka namijenjenih za pomlađivanje kože i rješavanje problema hiperpigmentacije. S druge strane, pojava novih sastojaka u 2018., kao što su traneksamična kiselina, bakuchiol i 4-butilrezorcinol, naglašava kontinuirano istraživanje inovativnih spojeva u kozmetičkoj industriji kako bi se zadovoljili rastući zahtjevi potrošača i ponudila nova rješenja vezana uz njegu kože te prevenciju i regresiju starenja kože.



Slika 8. Broj objavljenih članaka pretraženih s ključnom riječi *bakuchiol* na platformi Google Scholar od 2000. do 2023. godine

Kako preferencije potrošača sve više gravitiraju prema prirodnim i organskim kozmetičkim proizvodima, koje mahom karakteriziraju učinkoviti sastojci biljnog podrijetla, uspon bakuchiola primjer je brze reakcije kozmetičke industrije na takve trendove. Obzirom na svoje biljno podrijetlo, dokazanu učinkovitost uz mali rizik od nuspojava te usklađenost s načelima „čiste” ljepote, bakuchiol je spreman dodatno učvrstiti svoju poziciju vodećeg sastojka u formulacijama za njegu kože. Štoviše, slika 8 potvrđuje kontinuirani porast interesa za bakuchiolom i u znanstvenoj zajednici od 2000. godine do danas, što dodatno svjedoči o njegovoj aktualnosti i potencijalu u dermatokozmetičkoj primjeni.

5. ZAKLJUČAK

Budući da bakuchiol djeluje antioksidativno, protuupalno, smanjuje hiperpigmentaciju kože, povećava ekspresiju kritičnih komponenti ISM-a te poboljšava epidermalnu regeneraciju i reepitelizaciju, njegova topikalna primjena pruža napredan, holistički i višesmjerni pristup prevenciji i regresiji (foto)starenja.

Ovakva jedinstvena svojstva pozicioniraju bakuchiol kao inovativan i vrlo zanimljiv aktivni sastojak u njezi kože. Uzevši u obzir dokazanu klinički značajnu sličnost s topikalnim retinoidima u djelotvornosti, bakuchiol se može smatrati iznimno potentnom molekulom, nudeći funkcionalnu alternativu tradicionalnim retinoidima. Istovremeno, u odnosu na retinol i njegove derivate, bakuchiol pokazuje superiornost u podnošljivosti i sigurnosti, što ga čini prikladnim za osobe s osjetljivom kožom, trudnice i slične skupine. Naime, na temelju ponovljenih testiranja na ljudima pokazalo se da bakuchiol generalno ne iritira kožu i ne izaziva preosjetljivost, te nema problema s fotolitičkom i hidrolitičkom nestabilnošću, pa se za razliku od retinoida može koristiti i u dnevnoj njezi kože.

Kao spoj biljnog podrijetla, bakuchiol je u skladu s rastućom potražnjom za održivim rješenjima za njegu kože na biljnoj bazi. Iako su potrebna daljnja istraživanja, trenutni podaci sugeriraju da bakuchiol ima potencijal revolucionizirati dermatokozmetičku industriju, nudeći alternativu ili nadopunu retinoidima te pružajući potrošačima nježniji, ali učinkovit pristup umanjivanju znakova (foto)starenja kože.

6. LITERATURA

Adhikari S, Joshi R, Patro BS, Ghanty TK, Chintalwar GJ, Sharma A, Chattopadhyay S & Mukherjee T. 2003, “Antioxidant activity of bakuchiol: experimental evidences and theoretical treatments on the possible involvement of the terpenoid chain,” *Chemical Research in Toxicology*, 16(9):1062–1069

Afaq F, Mukhtar H. 2001, Effects of solar radiation on cutaneous detoxification pathways. *J Photochem Photobiol B*.;63(1-3):61-69.

Afzal N & Sivamani RK. 2023, “Finding the right Bakuchiol: Choose wisely,” *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(7):1967–1968

Alalaiwe A, Hung C, Leu Y, Tahara K, Chen H-H, Hu K & Fang J. 2018, “The active compounds derived from *Psoralea corylifolia* for photochemotherapy against psoriasis-like lesions: The relationship between structure and percutaneous absorption,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 124:114–126

André P 2004, “Hyaluronic acid and its use as a ‘rejuvenation’ agent in cosmetic dermatology,” *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 23(4):218–222

Bacqueville D, Maret A, Noizet M, Duprat L, Coutanceau C, Georgescu V, Bessou- Touya S & Duplan H. 2020, “Efficacy of a Dermocosmetic Serum Combining Bakuchiol and Vanilla Tahitensis Extract to Prevent Skin Photoaging in vitro and to Improve Clinical Outcomes for Naturally Aged Skin,” *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 13:359–370

Bakuchiol 2023, Bakuchiol Definition, Origin, Traditional Uses & Uses in Cosmetics, <https://bakuchiol.net/what-is-bakuchiol/>

Banerji, A & Chintalwar, GJ 1984, “Biosynthesis of bakuchiol from cinnamic and p-coumaric acids,” *Phytochemistry*, 23(8):1605–1606

Bluemke A, Ring AP, Immeyer J, Hoff A, Eisenberg T, Gerwat W, Meyer F, Breitzkreutz S, Klinger LM, Brandner JM, Sandig G, Seifert M, Segger D, Rippke F & Schweiger D. 2022, "Multidirectional activity of bakuchiol against cellular mechanisms of facial ageing - Experimental evidence for a holistic treatment approach," *International Journal of Cosmetic Science*, 44(3):377–393

Cariola, A, Chami, ME, Granatieri, J & Valgimigli, L. 2023, "Anti-tyrosinase and antioxidant activity of meroterpene bakuchiol from *Psoralea corylifolia* (L.)," *Food Chemistry*, 405134953

Chaudhuri, RK & Bojanowski, K. 2014, "Bakuchiol: a retinol- like functional compound revealed by gene expression profiling and clinically proven to have anti- aging effects," *International Journal of Cosmetic Science*, 36(3):221–230

Chaudhuri, RK & Marchio, F. 2011, "Bakuchiol in the Management of Acne-affected Skin," *Cosmetics & Toiletries® Magazine*, Vol. 126(No. 7):502–510.

Choi S-Y, Lee S, Choi W, Lee Y, Jo YO, Ha T-Y. 2010, Isolation and anti-inflammatory activity of bakuchiol from *Ulmus davidiana* var. *japonica*. *J Med Food*. 13(4):1019–1023..

Chopra B, Dhingra AK, Dhar KL. 2013, *Psoralea corylifolia* L. (Buguchi) - folklore to modern evidence: review. *Fitoterapia*. 90:44–56.

Cornforth J. 1968, Terpenoid biosynthesis. *Chem Br*. 4(3):102–106.

Dąbrowska A, Spano F, Derler S, Adhart C & Spencer ND. 2017, "The relationship between skin function, barrier properties, and body- dependent factors," *Skin Research and Technology*, 24(2):165–174

Dhaliwal S, Rybak I, Ellis SR, Notay M, Trivedi M, Burney W, Vaughn AR, Nguyen M, Reiter PN, Bosanac SS, Yan H, Foolad N & Sivamani RK. 2019, "Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing," *British Journal of Dermatology*, 180(2):289–296

Draelos ZD, Gunt HB, Zeichner J & Levy SB 2020, “Clinical Evaluation of a Nature-Based Bakuchiol Anti-Aging Moisturizer for Sensitive skin,” *Journal of Drugs in Dermatology*, 19(12):1181–1183

European Commission. Cosmetic ingredient database, CosIng – Glossary of ingredients. Bakuchiol https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=32053

Ferrándiz ML, Gil B, Sanz M-J, Úbeda A, Erazo S, González E, Negrete R, Pacheco SVG, Payáa M & Alcaráz MJ. 1996, “Effect of bakuchiol on leukocyte functions and some inflammatory responses in mice,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 48(9):975–980

Fiume M, Bergfeld WF, Belsito D, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA & Heldreth, B 2018, “Safety assessment of tocopherols and tocotrienols as used in cosmetics,” *International Journal of Toxicology*, 37(2_suppl):61S-94S

Goldberg, DJ, Robinson, DM & Granger, C. 2019, “Clinical evidence of the efficacy and safety of a new 3- in- 1 anti- aging topical night serum- in- oil containing melatonin, bakuchiol, and ascorbyl tetraisopalmitate: 103 females treated from 28 to 84 days,” *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(3):806–814

Goldberg, DJ, Mraz- Robinson, D & Granger, C. 2020, “Efficacy and safety of a 3- in- 1 antiaging night facial serum containing melatonin, bakuchiol, and ascorbyl tetraisopalmitate through clinical and histological analysis,” *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(4):884–890

Grimes P, Callender V. 2006, Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis*.;77(1):45-50. PMID: 16475496

Haraguchi H, Inoue J, Tamura Y, Mizutani K. 2000, Inhibition of Mitochondrial Lipid Peroxidation by Bakuchiol, a Meroterpene from *Psoralea corylifolia*. *Planta Med.* 66(6):569–571.

Jafernik K, Ekiert H, Erçişli S & Szopa A. 2020, “Characteristics of bakuchiol - the compound with high biological activity and the main source of its acquisition - *Cullen corylifolium* (L.) Medik,” *Natural Product Research*, 35(24):5828–5842

Joshi SG. 2017, *Medicinal plants*. Oxford: IBH Publishers.

Kapoor LD. 2001, *Handbook of ayurvedic medicinal plants*. New York, CRC Press

Khushboo P, Jadhav V, Kadam V, Sathe NS. 2010, *Psoralea corylifolia* Linn.- "Kushtanashini".—“*Pharmacogn Rev*. 4(7):69–76.

Kiruthika S, Sejal J, Keshavmurthy V. 2023, *Cosmeceuticals in hyperpigmentary disorders*. *Pigment Int*;10:14-23.

Krishna TPA, Baldev E & Athalathil S. 2022, “Bakuchiol – a natural meroterpenoid: structure, isolation, synthesis and functionalization approaches,” *RSC Advances*, 12(14):8815–8832

Krishna TPA, Baldev E & Athalathil S. 2022b, “Correction: Bakuchiol – a natural meroterpenoid: structure, isolation, synthesis and functionalization approaches,” *RSC Advances*, 12(17):10862

Lewińska A, Domżał-Kędzia M, Maciejczyk E, Łukaszewicz M & Bazylińska U. 2021, “Design and engineering of ‘Green’ nanoemulsions for enhanced topical delivery of bakuchiol achieved in a sustainable manner: a Novel Eco-Friendly Approach to bioretinol,” *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18):10091

Leyden JJ. 1995, “New understandings of the pathogenesis of acne,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, 32(5):S15–S2

Liu R, Li A, Sun A, Kong L. 2004. Preparative isolation and purification of psoralen and isopsoralen from *Psoralea corylifolia* by high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr A*. 1057(1–2):225–228..

Ma S-W, Gobis K, Swindell WR, Chaudhuri RK, Bojanowski R & Bojanowski K. 2017, "Synthesis and activity of the salicylic acid ester of bakuchiol in psoriasis-surrogate keratinocytes and skin substitutes," *Clinical and Experimental Dermatology*, 42(3):251–260

Ma Q, Bian M, Gong G-H, Bai C, Liu C, Wei C, Quan Z & Du H. 2022, "Synthesis and evaluation of bakuchiol derivatives as potent anti-inflammatory agents in vitro and in vivo," *Journal of Natural Products*, 85(1):15–24

Malinauskienė L, Linauskienė K, Černiauskas K & Chomičienė A. 2019, "Bakuchiol—A new allergen in cosmetics," *Contact Dermatitis*, 80(6):398–399

Oh, G, Pae, H, Seo, W-G, Shin, M-K, Kim, I-K, Chai, KY, Yun, Y, Kwon, T, Lim, J-S & Chung, H 2001, "INHIBITORY EFFECT OF RETINOIC ACID ON EXPRESSION OF INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE IN I929 CELLS," *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 23(3):335–342)

Pae H, Cho H, Oh G, Kim N, Song E-K, Kim Y, Yong-Gab Y, Kang C-L, Kim J-D, Kim J & Chung HY. 2001, "Bakuchiol from *Psoralea corylifolia* inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase gene via the inactivation of nuclear transcription factor- κ B in RAW 264.7 macrophages," *International Immunopharmacology*, 1(9–10):1849–1855

Pandya AG & Guevara IL. 2000, "Disorders of hyperpigmentation," *Dermatologic Clinics*, 18(1):91–98]

Park SJ. 2022, A comprehensive review of topical bakuchiol for the treatment of photoaging, *Journal of Integrative Dermatology*.

Péchère M, Germanier L, Siegenthaler G, Pechère J -c. & Saurat J - h. 2002, "The antibacterial activity of topical retinoids: the case of retinaldehyde," *Dermatology*, 205(2):153–158)

Petrić D. 2022, "Bakuchiol and astaxanthin: a new weapon for sun protection?," *Food and Health*, 4(3):16

Poláková K, Fauger A, Sayag M & Jourdan É. 2015, “A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial,” *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 187

Prakasa Rao ASC, Bhalla VK, Nayak UR & Dev S. 1973, “Meroterpenoids—II,” *Tetrahedron*, 29(8):1127–1130

Presern A, Kocevar Glavac N. 2022, Bakuchiol: A promising ingredient to help slow down time. *Cos ACTIVE J.*;2:8–14

Puyana C, Chandan N & Tsoukas, MM 2022, “Applications of bakuchiol in dermatology: Systematic review of the literature,” *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(12):6636–6643

Raison- Peyron N & Dereure O. 2019, “A new case of contact dermatitis to bakuchiol in a cosmetic cream,” *Contact Dermatitis*, 82(1):61–62

Rajpal V. 2005, *Standardization of botanicals. Vol. 2.* New Delhi: Eastern Publishers.

Resende DISP, Ferreira MS, Lobo JMS, Sousa E & Almeida IF. 2022, “Skin Depigmenting Agents in Anti-Aging Cosmetics: A Medicinal Perspective on Emerging ingredients,” *Applied Sciences*, 12(2):775

Sadgrove NJ, Oblong JE & Simmonds MSJ. 2021, “Inspired by vitamin A for anti- ageing: Searching for plant- derived functional retinoid analogues,” *Skin Health and Disease*, 1(3)

Sah P, Agarwal D, Garg SP. 2006, Isolation and identification of furocoumarins from the seeds of *Psoralea corylifolia* L. *Indian J Pharm Sci.* 68(6):768–771.

Sharma PC, Yelne MB, Dennis TJ. 2001, *Database on medicinal plants used in Ayurveda. Vol. 2.* New Delhi: Ministry of Health and Family Welfare. Govt of India; p. 89–93.

Spierings, N. 2020, “Cosmetic commentary: Is bakuchiol the new ‘skincare hero’?,” *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(12):3208–3209

Sytheon Ltd. 2023, Bakuchiol | Sytenol® A | Sytheon Ltd., <https://sytheonltd.com/sytenol-a/>

Tanghetti E, Dhawan S, Green L, Del Rosso J, Draeos Z, Leyden J, et al. 2010, Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatology*;9:549–558

Uikey SK, Yadav AS, Sharma AK, Rai AK, Raghuwanshi DK, Badkhane Y. 2010. The botany, chemistry, pharmacological and therapeutic application of *Psoralea corylifolia* L. - a review. *Int J Phytomed.* 2(2):100–107.

Urschitz J, Iobst S, Urban Z, Granda C, Souza KA, Lupp C, Schilling K, Scott I, Csiszár K & Boyd CD. 2002, “A serial analysis of gene expression in Sun-Damaged human skin,” *Journal of Investigative Dermatology*, 119(1):3–13

Walters K & Roberts M. 2002, “The structure and function of skin,” in *Drugs and the pharmaceutical sciences*, pp. 1–39

Wang JV, Schoenberg E, Saedi N. 2019, Bakuchiol as a Trendy Ingredient in Skincare: Recent Evidence. *Skinmed*, Sep 9;17(3):188-189. PMID: 31496474.

West B. J., Alabi I., & Deng S. 2021, A Face Serum Containing Palmitoyl Tripeptide-38, Hydrolyzed Hyaluronic Acid, Bakuchiol and a Polyherbal and Vitamin Blend Improves Skin Quality. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 11, 237–252.

Wohlrab J & Kreft D 2014, “Niacinamide - Mechanisms of action and its topical use in dermatology,” *Skin Pharmacology and Physiology*, 27(6):311–315

Xin Z, Wu X, Ji T, Xu B, Han Y, Sun M, Jiang S, Tian L, Hu W, Deng C & Yang Y. 2019, “Bakuchiol: A newly discovered warrior against organ damage,” *Pharmacological Research*, 141208–213

7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

4-okso RA - all-trans-4-keto retinoična kiselina (engl. all-trans-4-keto retinoic acid)

9-cis RA - 9-cis retinoična kiselina (engl. 9-cis retinoic acid)

11-cis RA - 11-cis retinoična kiselina (engl. 11-cis retinoic acid)

13-cis RA - 13-cis retinoična kiselina (engl. 13-cis retinoic acid)

AIF - faktor indukcije apoptoze (engl. apoptosis-inducing factor)

AQP3 - akvaporin 3

BAK - bakuchiol

COL1A1 - engl. collagen alpha-1(I) chain

COL1A2 - engl. collagen alpha-2(I) chain

COL4A6 - engl. collagen alpha-6(IV) chain

COL7A1 - engl. collagen alpha-1(VII) chain

COL9A2 - engl. collagen alpha-2(IX) chain

COL9A3 - engl. collagen alpha-3(IX) chain

COL17A1 - engl. collagen alpha-1(XVII) chain

CosIng - Cosmetic ingredient database Europske komisije

COX-1 - citokrom c oksidaza I (engl. Cytochrome c oxidase I)

COX-2 - citokrom c oksidaza II (engl. Cytochrome c oxidase II)

CRABPI - engl. cellular retinoic acid-binding protein 1

CRABPII - engl. cellular retinoic acid-binding protein 2

CRBP2 - engl. cellular retinol-binding protein 2

CRBP4 - engl. cellular retinol-binding protein 4

DES - dermoepidermalni spoj (engl. dermoepidermal junction)

DHT - dihidrotestosteron

DMSO - dimetilsulfoksid

DNA - DNK (engl. deoxyribonucleic acid)

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

DPPH - 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

EDTA - etilendiamintetraoctena kiselina (engl. ethylenediaminetetraacetic acid)

ELISA - enzimski povezani imunosorbentni test (engl. enzyme-linked immunosorbent assay)

EWL - engl. epidermal water loss

FGF7 - faktor rasta keratinocita

GC-MS - plinska kromatografija-masena spektrometrija (engl. gas chromatography–mass spectrometry)

HDF - humani dermalni fibroblasti (engl. human dermal fibroblasts)

IL-1 - interleukin 1

IL-6 - interleukin 6

IL-8 - interleukin 8

iNOS - sintaza dušikovog oksida (engl. nitric oxide synthase)

ISM - izvastanični matriks (engl. extracellular matrix)

LPS - lipopolisaharid

MCP-1 - engl. monocyte chemoattractant protein 1

MIF - inhibitorni faktor migracije makrofaga (engl. macrophage migration inhibitory factor)

MMP - matriksna metaloproteinaza (engl. matrix metalloproteinase)

MMP-1 - matriksna metaloproteinaza 1 (engl. matrix metalloproteinase 1)

mRNA - glasnička ribonukleinska kiselina (engl. messenger ribonucleic acid)

Na₂EDTA - dinatrijev etilendiamintetraetanoat

NADPH - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (engl. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)

NO - dušikov oksid (engl. nitric oxide)

Nrf2 - faktor 2 povezan s nuklearnim eritroidnim faktorom 2 (engl. nuclear factor erythroid 2-related factor 2)

OTC - engl. over the counter

p16 - engl. cyclin-dependent kinase inhibitor 2A

PG - proteoglikan

PGE2 - prostaglandin E2

PIH - postinflamatorna hiperpigmentacija

RA - retinoična kiselina (engl. retinoic acid)

RAR - receptor za retinoičnu kiselinu (engl. retinoic acid receptor)

RAR- α - receptor za retinoičnu kiselinu alfa (engl. alpha retinoic acid receptor)

RAR- β - receptor za retinoičnu kiselinu beta (engl. beta retinoic acid receptor)

RAR- γ - receptor za retinoičnu kiselinu gama (engl. gamma retinoic acid receptor)

RXR - engl. retinoid X receptor

ROS - reaktivni kisikovi spojevi (engl. reactive oxygen species)

SOX-9 - transkripcijski faktor SOX-9 (engl. transcription factor SOX-9)

TNF- α - faktor nekroze tumora (engl. tumor necrosis factor)

tRA - trans retinoična kiselina (engl. trans retinoic acid)

TRP-1 - tyrosinase-related protein 1

TRP-2 - tyrosinase-related protein 2

TRPV1 - prolazni receptorski potencijalni kanal vaniloidnog podtipa 1 (engl. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)

UV - ultraljubičasto (engl. ultraviolet)

UVA - ultraljubičasto A (engl. ultraviolet A)

UVB - ultraljubičasto B (engl. ultraviolet B)

UVC - ultraljubičasto C (engl. ultraviolet C)

8. SAŽETAK / SUMMARY

Bakuchiol je prenilirani fenolni monoterpen ekstrahiran iz ploda *Cullen corylifolium* L., koji pripada porodici biljaka Fabaceae (Leguminosae). Bakuchiol je odobren u zemljama Europske unije kao sigurna komponenta kozmetičkih proizvoda. Cosmetic ingredient database Europske komisije (CosIng) preporučuje ga za upotrebu kao sastojak s antimikrobnim, antioksidativnim i emulgirajućim svojstvima. Najnovije preporuke vezane uz kozmetičku primjenu predstavljaju bakuchiol kao fitoalternativu retinolu, s potencijalno puno višom razinom sigurnosti prilikom uporabe. Ovaj spoj, poput retinola i njegovih derivata, može se naširoko koristiti u dermatologiji i njezi kože za sprječavanje nastanka bora, akni i hiperpigmentacije kože. Iako retinol i bakuchiol ne pokazuju strukturne sličnosti, imaju sličan profil ekspresije gena, posebno u nekim ključnim genima i proteinima uključenima u procese starenja kože. Kako se tržište proizvoda za prevenciju i regresiju (foto)starenja kože koji se izdaju bez recepta kontinuirano širi, želja za proizvodima sličnim retinoidima, ali s boljim profilom nuspojava, raste. Bakuchiol ima nekoliko značajnih prednosti u odnosu na retinol, uključujući izvrsnu fotokemijsku i hidrolitičku stabilnost, dobar sigurnosni profil i lakoću formuliranja zbog mogućnosti miješanja s velikim brojem emulijensa i solubilizatora. Također, bakuchiol se može koristiti u dnevnoj njezi kože zbog svoje fotostabilnosti.

Bakuchiol is a prenylated phenolic monoterpene extracted from the fruit of *Cullen corylifolium* L., which belongs to the plant family *Fabaceae* (*Leguminosae*). Bakuchiol is approved in the European Union as a safe component of cosmetic products. The cosmetic ingredient database of the European Commission (CosIng) recommends its use as an ingredient with antimicrobial, antioxidant and emulsifying properties. The latest recommendations related to cosmetic application present bakuchiol as a phytoalternative to retinol, with a potentially much higher level of safety when used. This compound, same as retinol and its derivatives, can be widely used in dermatology and skin care to prevent wrinkles, acne and hyperpigmentation. Although retinol and bakuchiol do not show structural similarities, they have similar gene expression profiles, especially in particular key genes and proteins involved in skin aging. As the market for over-the-counter anti-aging products continues to expand, the demand for products similar to retinoids, but with a better side effect profile, is growing. Bakuchiol has several significant advantages over retinol, including excellent photochemical and hydrolytic stability, a good safety profile, and ease of formulation due to its ability to be mixed with a wide variety of emollients and solubilizers. Moreover, due to its photostability, bakuchiol can be used during the daytime.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmaceutsku tehnologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Bakuchiol kao funkcionalni analog retinoida: biološki učinci i formulacije

Vanda Petrak

SAŽETAK

Bakuchiol je prenilirani fenolni monoterpen ekstrahiran iz ploda *Cullen corylifolium* L., koji pripada porodici biljaka *Fabaceae* (*Leguminosae*). Bakuchiol je odobren u zemljama Europske unije kao sigurna komponenta kozmetičkih proizvoda. *Cosmetic ingredient database Europske komisije* (CosIng) preporučuje ga za upotrebu kao sastojak s antimikrobnim, antioksidativnim i emulgirajućim svojstvima. Najnovije preporuke vezane uz kozmetičku primjenu predstavljaju bakuchiol kao fitoalternativu retinolu, s potencijalno puno višom razinom sigurnosti prilikom uporabe. Ovaj spoj, poput retinola i njegovih derivata, može se naširoko koristiti u dermatologiji i njezi kože za sprječavanje nastanka bora, akni i hiperpigmentacije kože. Iako retinol i bakuchiol ne pokazuju strukturne sličnosti, imaju sličan profil ekspresije gena, posebno u nekim ključnim genima i proteinima uključenima u procese starenja kože. Kako se tržište proizvoda za prevenciju i regresiju (foto)starenja kože koji se izdaju bez recepta kontinuirano širi, želja za proizvodima sličnim retinoidima, ali s boljim profilom nuspojava, raste. Bakuchiol ima nekoliko značajnih prednosti u odnosu na retinol, uključujući izvrsnu fotokemijsku i hidrolitičku stabilnost, dobar sigurnosni profil i lakoću formuliranja zbog mogućnosti miješanja s velikim brojem emolijensa i solubilizatora. Također, bakuchiol se može koristiti u dnevnoj njezi kože zbog svoje fotostabilnosti.

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

Rad sadrži: 53 stranice, 8 grafičkih prikaza, 2 tablice i 70 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: bakuchiol, retinoidi, starenje kože, hiperpigmentacija

Mentor: **Dr. sc. Zora Rukavina**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Zora Rukavina**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Petra Turčić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Ivan Pepić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: ožujak 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of pharmaceutical technology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Bakuchiol as a functional retinoid analog: biological effects and formulations

Vanda Petrak

SUMMARY

Bakuchiol is a prenylated phenolic monoterpene extracted from the fruit of *Cullen corylifolium* L., which belongs to the plant family *Fabaceae* (*Leguminosae*). Bakuchiol is approved in the European Union as a safe component of cosmetic products. The cosmetic ingredient database of the European Commission (CosIng) recommends its use as an ingredient with antimicrobial, antioxidant and emulsifying properties. The latest recommendations related to cosmetic application present bakuchiol as a phytoalternative to retinol, with a potentially much higher level of safety when used. This compound, like retinol and its derivatives, can be widely used in dermatology and skin care to prevent wrinkles, acne and hyperpigmentation. Although retinol and bakuchiol do not show structural similarities, they have similar gene expression profiles, especially in particular key genes and proteins involved in skin aging. As the market for over-the-counter anti-aging products continues to expand, the demand for products similar to retinoids, but with a better side effect profile, is growing. Bakuchiol has several significant advantages over retinol, including excellent photochemical and hydrolytic stability, a good safety profile, and ease of formulation due to its ability to be mixed with a wide variety of emollients and solubilizers. Moreover, due to its photostability, bakuchiol can be used during the daytime.

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

Thesis includes: 53 pages, 8 figures, 2 tables and 70 references. Original is in Croatian language.

Keywords: bakuchiol, retinoids, skin ageing, hyperpigmentation

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

Reviewers: **Zora Rukavina, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Petra Turčić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ivan Pepić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: March 2024.