

Účinky a využití kofeinu v kosmetice

Tereza Janošková

Bakalářská práce
2020

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tereza Janošková**
Osobní číslo: **T17146**
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**
Forma studia: **Prezenční**
Téma práce: **Účinky a využití kofeinu v kosmetice**

Zásady pro vypracování

Zpracujte literární rešerši na zadané téma. Charakterizujte kofein, jeho mechanismus penetrace kožní bariérou, vlastnosti a možnosti využití jeho biologických účinků v kosmetice, popř. dalších oblastech.

Forma zpracování bakalářské práce: **Tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

Vědecké články z databází *Web of Science*, *Scopus* a další; databáze elektronických knih (např. *Knovel*).

Council of Europe. Active Ingredients Used in Cosmetics: Safety Survey. 2008, ISBN 978-92-871-6298-4.

Sivamani R.K., Jagdeo J.R., Elsner P., Maibach H. I. Cosmeceuticals and Active Cosmetics. USA: CRC Press. 2015, ISBN 978-1-4987-8246-3.

Burlando B., Verotta L., Cornara L., Bottini-Massa E. Herbal Principles in Cosmetics. Properties and Mechanism of Action. USA: CRC Press, 2010, ISBN: 978-1-4398-1214-3.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jana Pavlačková, Ph.D.**
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Datum zadání bakalářské práce: **2. ledna 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **22. května 2020**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

doc. Ing. Marián Lehocký, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 20. února 2020

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považuji se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Prohlašuji,

- že jsem na bakalářské práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....
podpis studenta

ABSTRAKT

Bakalářská práce charakterizuje strukturu kofeinu, jeho vlastnosti, zdroje získávání a vliv na lidský organismus. Na biologickou aktivitu kofeinu je pohlíženo s využitím v kosmetické oblasti, především jsou uvedeny antioxidační účinky, UV protekční a antice-lulitidová aktivita a stimulace růstu vlasů. V souvislosti s využitím kofeinu je zhodnocena bezpečnost doplněná limity a omezeními.

Klíčová slova: kofein, káva, dekofeinizace, biologická aktivita, kosmetické využití, bezpečnost, toxicita

ABSTRACT

The thesis deals with the characteristics of caffeine structure, its properties, resources and its effect on human organism. The biological activity of caffeine is focused on cosmetic field, in particular antioxidant effects, UV protection and anticellulite efficiency and stimulation of hair growth. In connection with the use of caffeine, safety is evaluated, supplemented by limits and restrictions.

Keywords: caffeine, coffee, decaffeination, biological activity, cosmetic use, safety, toxicity

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Janě Pavlačkové, Ph.D. za cenné rady, trpělivost a odborné vedení. Dále jsem vděčná svým kamarádům a hlavně rodině, která mě podporuje po celou dobu studia.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	8
1 CHARAKTERISTIKA KOFEINU	9
1.1 HISTORIE VYUŽÍVÁNÍ ÚČINKŮ KOFEINU	9
1.1.1 Historie kávy	9
1.1.2 Historie čaje	12
1.2 CHEMICKÁ STRUKTURA KOFEINU A JEHO ZAŘAZENÍ.....	13
1.3 FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI	15
1.4 ZDROJE ZÍSKÁVÁNÍ KOFEINU	16
1.4.1 Káva	16
1.4.2 Čaj	18
1.4.3 Guarana	19
1.4.4 Kola	20
1.4.5 Kakao	20
1.5 PROCES DEKOFEINIZACE.....	21
1.5.1 Extrakce vodou.....	22
1.5.2 Extrakce organickými rozpouštědly.....	23
1.5.3 Extrakce oxidem uhličitým v superkritickém nebo kapalném stavu	23
1.6 VEDLEJŠÍ ZDROJE ZÍSKÁVÁNÍ KOFEINU.....	24
1.6.1 Kávová stříbrná slupka.....	24
1.6.2 Kávový olej	25
1.7 ÚČINKY KOFEINU NA ORGANISMUS	26
2 BIOLOGICKÁ AKTIVITA KOFEINU	28
2.1 PROTIZÁNĚTLIVÁ AKTIVITA	29
2.2 ANTIOXIDAČNÍ AKTIVITA KOFEINU	29
2.3 ZLEPŠENÍ BARIÉROVÉ FUNKCE KŮŽE	30
2.4 ANTI-AGING AKTIVITA	31
2.5 ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITA.....	32
2.6 UV PROTEKČNÍ AKTIVITA.....	33
2.7 ANTICELULITIDOVÁ AKTIVITA	34
2.8 ZMÍRNĚNÍ ZTRÁTY VLASŮ	35
3 VYUŽITÍ KOFEINU V KOSMETICKÝCH PŘÍPRAVCÍCH	36
3.1 PŘÍPRAVKY K REGENERACI POKOŽKY A PROTI STÁRNUTÍ.....	36
3.2 PŘÍPRAVKY PROTI SLUNĚNÍ	37
3.3 PŘÍPRAVKY NA REDUKOVÁNÍ CELULITIDY A STRÍÍ.....	39
3.4 VLASOVÁ KOSMETIKA.....	40
4 BEZPEČNOST A TOXICITA KOFEINU	42
ZÁVĚR	44

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	45
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	51
SEZNAM TABULEK.....	53

ÚVOD

Kofein je nejpoužívanější stimulační látkou na světě a ve větším množství se stává drogou. Většina konzumovaného kofeinu pochází z kávových zrn, nápojů, jako je čaj, káva nebo Coca Cola, z produktů obsahujících kakao nebo čokoládu a z léků, jako jsou analgetika, stimulanty nebo sportovní doplňky stravy. K nejvýznamnějším účinkům kofeinu na chování člověka patří zvýšená bdělost a pozornost. Mírná konzumace kofeinu vede velmi zřídka ke zdravotním potížím, avšak vyšší dávky podporují negativní účinky, jako je nespavost a zvýšená tepová frekvence.

V dnešní době se o tuto aktivní látku zajímá zejména farmaceutický a kosmetický průmysl, a to díky její výborné biologické aktivitě a schopnosti penetrace kožní bariérou. Kofein má také antioxidační, protizánětlivé a antimikrobiální vlastnosti, a je účinnou látkou v boji proti celulitidě, protože brání hromadění tukových buněk a podporuje mikrocirkulaci krve v kůži. Pro použití v přípravcích proti slunění je vyhledáván vzhledem k jeho UV protekční aktivitě a schopnosti chránit lidský organismus před nemelanomovými karcinomy kůže. Dále se můžeme setkat se využitím kofeinu v přípravcích proti stárnutí, neznámější je však jeho aplikace ve vlasové kosmetice díky schopnosti stimulovat růst vlasů a zmírnit projevy androgenetické alopecie.

Kofein a kofeinové směsi jsou zařazeny do kategorie látek způsobující akutní toxicitu, proto podléhají limitům týkajících se jak požití, tak dermální expozice. Předávkování kofeinem může vyvolat stav nadměrné stimulace centrální nervové soustavy. Kofein není karcinogenní a při průměrné spotřebě je považován za látku bezpečnou.

1 CHARAKTERISTIKA KOFEINU

1.1 Historie využívání účinků kofeinu

Tato kapitola pojednává o objevení, následném vývoji a využití dvou nejvýznamnějších zdrojů kofeinu, kávy a čaje. Postupem času se jak káva, tak čaj staly nejoblíbenějšími nápoji na světě, a to hlavně díky svým povzbuzujícím účinkům. Rostoucí oblíbenost obou nápojů vedla ke vzniku nových technologií jejich přípravy. První pokusy o izolaci kofeinu vedly k jeho využití i ve farmaceutickém a kosmetickém průmyslu.

1.1.1 Historie kávy

Káva se stala nedílnou součástí naší kultury a pro někoho také neodmyslitelným nápojem. Jako divoká rostlina byla káva pěstována v severovýchodní Africe a za její pravlast je považována Etiopie. O poznání účinků kávy se traduje mnoho legend, které pocházejí především z arabské části světa. Legenda vypráví o arabském pastýři koz, který zpozoroval, že jeho stádo, které hlídal, neobyčejně dovádí po spásání bobulí z keře nedaleko pastvin. Vyzkoušel tedy plody sám na sobě a byl překvapen povzbuzujícími účinky. Příběh pasáčka se objevuje jako první v knize maronitského profesora orientálních jazyků Antoina Faustuse Nairona [1, s. 2]. Další literární odkaz pochází od arabských myslitelů z 9. a 10. století, kde je káva zmiňována jako občerstvení se stimulačními účinky. Roku 1997 byla nalezena karbonizovaná kávová zrna v archeologickém výzkumu na východní straně arabského poloostrova poblíž Ománu, společně s keramikou z 13. století z Jemenu. Protože tato zrna zjevně nebyla v místě jejich pěstování, naznačuje tato skutečnost, že se v této době s kávou obchodovalo. Dalším zkoumáním se zjistilo, že zrna pocházela z Jemenu, kde se káva již pražila [2, s. 1 086]. V rukopisu napsaném Abd-el-Kadirem a publikovaném v Paříži roku 1699 Antoinem Gallandem je zmíněn v roce 1258 údajný objev kávovníku šejka Omara, který byl vyhnán do hornaté oblasti poblíž Ousabu. Protože byl hladový, uvařil z keře s bílými květy a červenými plody polévku, po které se cítil velmi nabuzený.

Lidé nejdříve nepřipravovali kávová zrna k pití, ale žvýkali je. Později byla kávová zrna rozemleta a smíchána s tukovou pastou jako povzbuzující cestovní občerstvení. Kolem roku 1000 n. l. se začaly používat infuze vroucí vodou.

Slovo „káva“ pochází z arabštiny, konkrétně ze slova „qahva“ nebo „qahwah“, což je jednoduše slovo označující nápoj vyrobený z rostlin. Pěstování kávovníků se stalo dominan-

tou dnešního Jemenu, dřívější Arábií. Jemen v dřívějších dobách patřil s přístavním městem Mocha (Mokka) k nejrušnějším obchodním centrům na světě [1, s. 2–3]. Tento přístav se zabýval vývozem kávy do Káhiry a Alexandrie [2, s. 1 086]. Některé prameny uvádí, že se v Jemenu káva začala pěstovat roku 575. Nyní se káva pěstuje ve více než 50 různých zemích světa.

Káva se stala společenským nápojem a byla konzumována jak doma, tak v kávových barech. Kávové bary se stávaly postupně intelektuálními nezávislými centry a byly vnímány jako hrozba pro úřady, což v extrémních případech vedlo k jejich zavírání [1, s. 3].

Káva byla pro výrobce i obchodníky ekonomicky důležitá. Již v 16. století bylo poukázáno na zdravotní účinky kávy, když Kair Bey, guvernér Mekky, zakázal používání kávy v roce 1511, pravděpodobně z náboženských důvodů [2, s. 1 086]. Kávové bary se začaly opět otevírat v polovině 16. století v Konstantinopoli a brzy se staly velmi populární. Postupně se vyvinuly do center pro kulturní a intelektuální činnost. Z tohoto důvodu také dostaly název „škola moudrých“. V Turecku se pití kávy projevilo poklesem užívání opiátů, a proto byla její konzumace podporována. Protože Arabové v té době ovládali obrovská území, používání kávy se rozšířilo i do Španělska, severní Afriky, Indie, Turecka a na Balkán. Káva se stala tak populární, že některé ženy kvůli nedostatku kávy dokonce rušily svá manželství [1, s. 3].

Pravděpodobně první expanze se uskutečnila na západní pobřeží Indie, kam byla káva přinesena muslimskými poutníky z Mekky. Z Indie se káva dostala na Cejlon (nyní na Srí Lanku) na plantážce nizozemské Východoindické společnosti roku 1658 a do Javy po roce 1696. Java se stala světovým dodavatelem kávy mimo Arábii a zůstala tak po půl století [2, s. 1 087].

Používání kávy bylo popsáno v řadě cestopisů. Prvním z nich by mohl být popis Leonharda Rauwolfa (1535–1596) z Augsburgu, který byl zveřejněn v letech 1582–1583. Jeden zvláště známý popis byl v *De plantis Aegypti liber* (Benátky, 1592) od Prospera Alpiniho (1553–1617), který se narodil v Benátské republice. Ačkoli *De plantis Aegypti liber* je jeho neznámější prací, dřívější dílo *De Medicina Aegyptiorum* (Benátky, 1591), které popisuje egyptské lékařské praktiky, obsahuje první popis kávovníku zveřejněného v Evropě. K popisu nápoje použil slovo „caova“.

Podle jednoho příběhu byla káva dovezena do Evropy v 17. století. Říká se, že po porážce Turků u bran Vídně v roce 1683 za sebou Turci zanechali velké množství kávy; vídeňští

obyvatelé se naučili kávu připravovat a servírovali ji společně s dezerty. Je však dobře známo, že kávu zavedli do Evropy benátské obchodníci začátkem roku 1615. Asi o 10 let později se dovážena zrna naučili pražit a mlít. Roku 1720 byla otevřena Caffè Alla Venezia Trionfante, sofistikovanější kavárna, ve které si lidé chodili vychutnat kvalitně připravenou kávu. V polovině 18. století měly Benátky více než 200 takovýchto podniků. První vídeňskou kavárnu založil Georg Kolschitzky (podle legendy s použitím tureckých zbytkových kávových pytlů). V Paříži byl založen podnik Café Procope v roce 1686 sicilským obchodníkem Francesco Procopio dei Coltelli. Tato kavárna dodnes existuje a už tehdy byla místem pro setkávání elity tehdejší společnosti. První kavárna v Londýně byla údajně otevřena ještě před rokem 1652. Benátky se také staly tranzitním přístavem pro přepravu kávy do jiných částí Evropy a na konci 17. století bylo používání kávy v Evropě rozšířené [1, s. 3–5].

V dnešní době je možné zakoupit širokou škálu kávových produktů. Mezinárodní obchod s kávou se provádí téměř výhradně u zelené kávy. V současnosti jsou spotřebitelům nabízena pražená kávová zrna, pražená a mletá káva, nebo také tekuté a sušené kávové extrakty (instantní káva). Kromě toho může být káva smíchána s kávovými náhražkami, a také prodávána jako pražené a mleté směsi. K dispozici jsou také formy bez kofeinu vyráběny procesem dekofeinizace popsaným v kapitole 1.5. Různé odrůdy kávových zrn a oblast, kde se káva pěstuje, mohou vést ke vzniku různé kvality, které jsou u spotřebitelů více či méně oblíbené. To zase vede k cenovým rozdílům na trhu a možnosti falšování nebo zkreslení prodávaneho zboží. Káva je oblíbenou součástí výživy, ale také důležitou komoditou v mezinárodním obchodu, na kterém jsou zvláště závislé ekonomiky mnoha zemí. V roce 2010 odhadla Mezinárodní organizace pro kávu (International Coffee Organization – ICO) celkovou zaměstnanost v odvětví kávy na přibližně 26 milionů osob v 52 zemích, kde je produkována. Samotný kávový průmysl proto věnoval značný čas a úsilí k zajištění kvality a pravosti svého produktu a vývoji vhodných analytických technik pro tento účel.

V posledních třiceti letech se na trhu s kávou objevil rostoucí počet iniciativ týkajících se fair-trade a ekonomické udržitelnosti. Certifikace uvedená na obalech tak potvrzuje udržitelnost výroby kávy a respektování drobných pěstitelů (např. udržování stabilnější ceny) [3, s. 2–3].

1.1.2 Historie čaje

Uvádí se, že používání čaje bylo v Číně běžné po tisíce let před Kristem. Zmínky o čaji můžeme najít ve starých textech z 1. století př. n. l. Jednoznačný odkaz na čajovník se ale vyskytuje teprve roku 750 n. l. a v této rané literatuře se píše hlavně o použití čaje pro léčebné účely. Za vlády císaře Tai-tsunga z dynastie Tang (627–649) bylo napsáno dílo Klasika čaje od Lu Yu, které slouží jako příručka čajového znalce.

Popularita čaje vzrostla za čínské dynastie Ming (1368–1644). Čaj byl připravován namáčením volných čajových lístků do vroucí vody. První Evropané, kteří ochutnali čaj, byli v 16. století Portugalci. Za vlády dynastie Ming se objevují nové druhy čajů, včetně fermentovaných černých čajů, nefermentovaných zelených čajů a semifermentovaných odrůd známých jako oolong. Byly zavedeny čajovny, které zřejmě fungovaly podobně jako kávové bary v arabských zemích.

Čaj byl představen v Japonsku kolem roku 800 př. n. l. Trvalo však mnoho století, než se používání čaje stalo populárnější a časově se shodovalo s šířením zenové varianty buddhismu. Mnich Mjóan Eisai je spojován s popularizací čaje, protože prohlásil, že čaj může člověku pomoci trochu vystřízlivět po vypití většího množství saké. V Japonsku dosáhly čajovny, čajové zahrady a čajové obřady plného rozmachu díky zenovým mnichům. Obzvláště důležitý byl Sen no Rikjú (1522–1591), mistr čaje mocného politického vůdce Hidejoši Tojotomi, který včlenil podstatu učení zenu do čajového obřadu, a ve formě, kterou vyvinul, se praktikuje způsob přípravy čaje jako obřadu dodnes. Obřad spočívá v rozdrcení zeleného čaje na prášek, který je následně intenzivně šlehán. V polovině 16. století byly zavedeny tradice založené na „vařeném čaji“, sencha, využívající neporušené čajové listy.

Čaj dorazil do Evropy přibližně ve stejnou dobu jako káva. První listy zeleného čaje z Číny přinesla do Amsterdamu Sjediněná východoindická společnost a čaj se začal pít ve Francii roku 1636. Čaj v Rusku byl poprvé nabídnut Čínou jako dárek pro cara Michaila I. v roce 1618. V Německu se čaj objevil kolem roku 1657 a v Británii byl čaj poprvé veřejně distribuován v 50. letech 17. století Thomasem Garrawayem v jeho kavárnách. Zatímco čaj se v kontinentální Evropě (s výjimkou Ruska) nestal populárním, do roku 1730 pití čaje v Anglii předčilo pití kávy.

Stejně jako Arabové v případě kávy, Číňané chtěli obchod s čajem monopolizovat a naopak tu byla řada těch, kteří chtěli získat rostliny a začít čaj pěstovat pro vlastní účely. První osobou v Evropě, která měla svůj vlastní čajovník, byl v říjnu roku 1763 Carl Linné, který

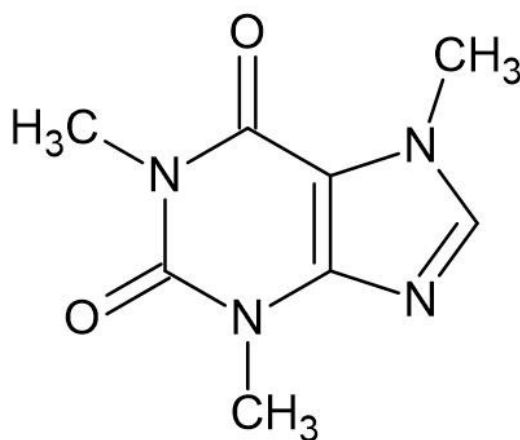
ho získal po několika neúspěšných pokusech. Čaj se od té doby hojně používá po celém světě.

Přestože byla káva prvním nápojem obsahující kofein ve spojení s muslimskými zeměmi, čaj se stal v těchto částech světa dominantním nápojem. Ve Velké Británii byla prvním nápojem opět káva, ale v 19. století došlo k přechodu na čaj. V USA je vidět opačný vývoj [1, s. 5–7].

Roku 1819 poprvé německý vědec F. F. Runge izoloval relativně neredukovaný kofein a nazval ho „Kaffeebase“ – tj. báze, která existuje v kávě. Roku 1827 M. Oudry izoloval thein z čaje. Později však další vědci potvrdili, že thein je ve skutečnosti kofein. H. E. Fischer byl prvním německým chemikem, který syntetizoval kofein z jeho chemických složek a v letech 1885 a 1887 postupně určil jeho strukturní vzorec. Jako uznání za svou práci získal Fischer roku 1902 Nobelovu cenu [4, s. 1].

1.2 Chemická struktura kofeinu a jeho zařazení

Kofein je organická molekula složená ze čtyř nejběžnějších prvků: uhlíku, vodíku, dusíku a kyslíku (Obr. 1). Jeho molekulární vzorec je $C_8H_{10}N_4O_2$. Kofein je obecný název pro chemický trimethylxantin, jehož systematické názvy zahrnují 1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion; 1,3,7-trimethylxantin; caffeine; thein; guaranin a matein. Tato látka je registrována v Chemical Abstract Service (CAS) jako 3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion s registračním číslem 58-08-2. Podle INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) je používáno označení *Caffeine*. Molekulová hmotnost kofeinu je $194,1906 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

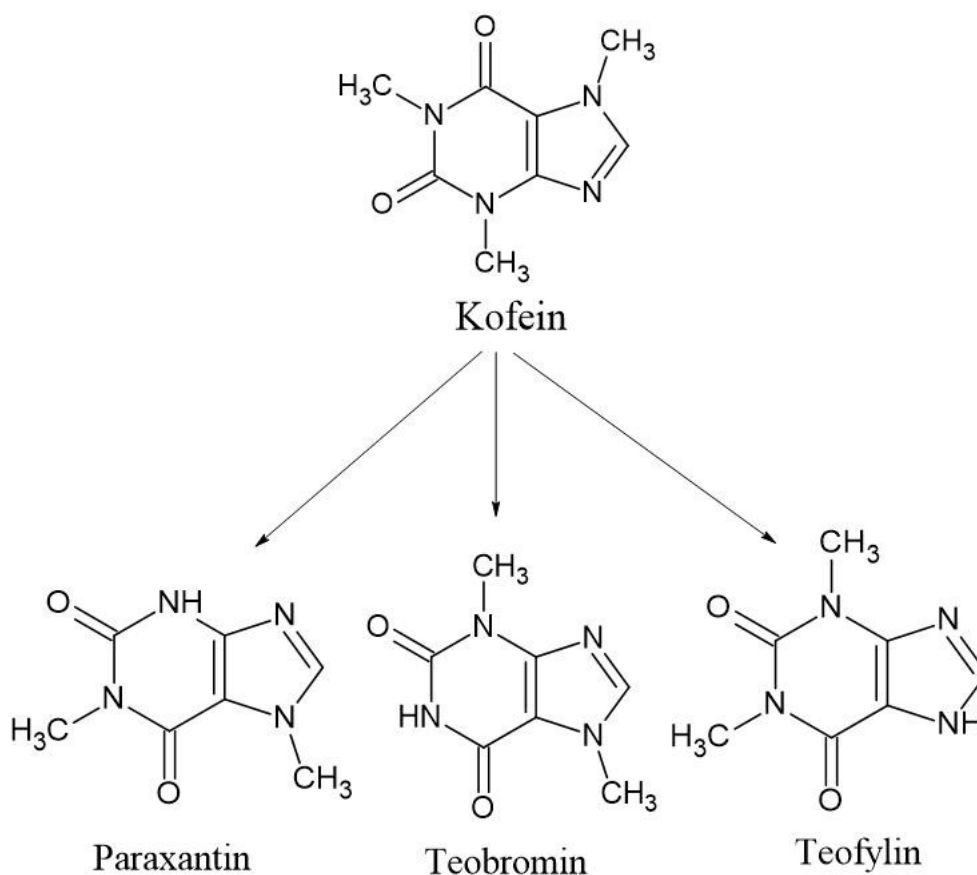


Obr. 1 Strukturní vzorec kofeinu

Kofein je přirozeně se vyskytující alkaloid a hlavním členem skupiny methylových xantinových alkaloidů, které se běžně vyskytují v čajových listech, kávových zrnech, guaraně a semenech koly. Kofein lze získat extrakcí přírodních produktů (zelená kávová zrna, čajové lístky – také jejich odpad, semena koly atd.) za použití organických rozpouštědel.

Kofein patří do skupiny purinových alkaloidů, často označovaných jako methylxantiny, mezi něž patří mimo jiné teofylin, teobromin a paraxantin [5, s. 43–44]. Základní strukturou těchto sloučenin je purinové jádro – aromatický heterocykl, který je také bází DNA a RNA, jako je adenin a guanin [6, s. 2].

Různé xantiny jsou klasifikovány podle počtu a polohy methylových skupin: kofein (tři methylové skupiny, na uhlíku 1, 3 a 7); teofylin (dvě methylové skupiny, na uhlíku 1 a 3); teobromin (dvě methylové skupiny, na uhlíku 3 a 7); paraxantin (dvě methylové skupiny, na uhlíku 1 a 7) viz Obr. 2. a xantin bez methylových skupin [5, s. 44].



Obr. 2 Deriváty xantinu

I když má kofein široké využití v potravinářském a farmaceutickém průmyslu, krystalové struktury polymorfů α a β byly charakterizovány teprve nedávno. Modifikace pokojové teploty, β forma, krystalizuje v monoklinické prostorové skupině a obsahuje pět nezávislých molekul kofeinu v asymetrické jednotce, zatímco vysokoteplotní forma α je dynamicky narušena. Navíc je α forma metastabilní při pokojové teplotě a je známo, že se mění na β formu různými rychlostmi v závislosti na teplotě a vlhkosti. Za definovaných podmínek lze pozorovat jedinečnou, povrchově zprostředkovanou morfologii kofeinových krystalů s téměř dokonalým hexagonálním tvarem. Při krystalizaci kofeinu ve vodném roztoku lze pozorovat tvorbu monohydrátu. Syntetický derivát kofeinu také krystalizuje v monocyklické prostorové skupině. Monohydrát se při pokojové teplotě kvantitativně převádí na bezvodou β modifikaci. Tato modifikace prochází fázovým přechodem při zahřátí na 150 °C, čímž se získá α polymorf. Po ochlazení na pokojovou teplotu je α modifikace metastabilní [5, s. 48–49].

1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti

Při pokojové teplotě je kofein bílý prášek podobný kukuřičnému škrobu, nebo se vyskytuje ve formě dlouhých hranolových krystalů (Obr. 3.). Je bez zápachu a čistý produkt má mírně hořkou chuť. Když je kofein vystaven zvýšené teplotě, např. kvůli stanovení bodu tání, kofein se neroztaví, ale sublimuje [5, s. 44–46]. Sublimuje při 178 °C a rychlé sublimace je dosaženo mezi 160–166 °C. Teplota tání kofeinu je 238 °C [6, s. 2].



Obr. 3 Kofeinové krystaly [7, s. 226]

Kofein je stejně rozpustný jak v oleji, tak ve vodě. Je rozpustný v chloroformu ($182 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$), ale také ve vodě při pokojové teplotě a dobře rozpustný ve vroucí vodě ($667 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$). Rozpustnost ve vodě může být také zvýšena přidáním alkalických benzoátů, cinnamátů, citrátů nebo salicylátů do vodného roztoku. Roztok, který obsahuje 1 g kofeinu v 100 ml vody, odpovídá pH 6,9 [5, s. 46]. Kofein je vysoce rozpustný v superkritickém CO_2 při $63 \text{ }^\circ\text{C}$ a 230 bar, proto se tato metoda často využívá při jeho zpracování [8, s. 141].

Čistý produkt je označován jako stabilní, ale rozkládá se v přítomnosti zásady a zahříváním. K polymeraci kofeinu nedochází a nejsou k dispozici žádné údaje týkající se reaktivity kofeinu s dalšími látkami. Výrobek obsahující kofein musí být skladován ve vzducho-těsných obalech [5, s. 47].

Kofein představuje maximální absorpci při 250–280 nm v oblasti ultrafialového (UV) záření, což je vlnová délka používaná ve většině oficiálních analytických metod UV-Vis [6, s. 4].

Kofein lze získat v mnoha formách souvisejících s jeho různými způsoby použití. Pro lékařské účely jsou specifikace pro bezvodou formu a monohydrát uváděny v národních lékopisech. Bezvodá forma kofeinu musí splňovat následující specifikace: obsahovat nejméně 98,5 % aktivní složky, tj. kofeinu, v sušině. První identifikace se provádí podle bodu tání (musí být v rozmezí $230\text{--}234 \text{ }^\circ\text{C}$), pomocí infračervené spektrofotometrie vztažené na referenční materiál certifikovaný kofeinem nebo gravimetricky (zkouškou ztráty sušením). Ztráta při sušení 1 000 g v peci při $105 \text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny nesmí přesáhnout 0,5 % hmotnosti [5, s. 47].

1.4 Zdroje získávání kofeinu

Více než šedesát druhů rostlin ve své struktuře obsahuje kofein. Následující kapitoly se zaměřují na popis nejvýznamnějších rostlinných zdrojů kofeinu, mezi které patří káva, čaj, guarana, kolovník a kakao.

1.4.1 Káva

Kávovník je tropický stálezelený keř zařazený do rodu *Coffea* a je součástí botanické čeledi *Rubiaceae*. Ačkoli v tomto rodu existuje více než 100 druhů, pouze dva z nich mají pro výrobu nápojové kávy skutečný ekonomický význam [3, s. 1].

Nejvýznamnějším druhem je *Coffea arabica* (*C. arabica*), česky kávovník arabský. Jedná se o lesklý keř, popř. malý strom s bílými květy a červenými plody (viz Obr. 4) [6, s. 80]. Na světovém trhu dosahují kávy arabica nejvyšší ceny. Pěstování je nákladné, protože ideální terén bývá strmý a přístup je obtížný [3, s. 1]. Této rostlině se nejvíce daří mezi dvěma tropickými pásmy, avšak v takové nadmořské výšce, kdy se teplota výrazně nezvýší nad 22 °C nebo neklesne pod 18 °C, a kde jsou srážky rovnoměrné po celý rok. Obvyklá nadmořská výška je 1 220 až 1 524 m n. m. *Coffea arabica* zvládne tolerovat i nižší teploty, ale působením mrazu uhyne. Zastiňování rostlin není potřeba, avšak některé typy zastiňování zabraňují nadměrnému růstu a oslabení rostlin. Mulčování rostliny je výhodné, aby byly kořeny udržovány v chladu. Když se *C. arabica* pěstuje v těchto podmínkách, je relativně rezistentní proti plísňovým chorobám [6, s. 80–81]. Tento druh kávovníku se pěstuje převážně v Jižní a Střední Americe, s výjimkou Etiopie, země původu kávy [3, s. 1].



Obr. 4 Květy a plody *C. arabica* [9, s. 1]

Coffea canephora (syn. *Coffea robusta* – *C. robusta*), kávovník statný nebo také známý jako kávovník robusta, je rostlina, které se daří v tropických podmínkách, kde se teplota pohybuje v rozmezí 15,5 až 26,5 °C. Optimální dešťové srážky a teplotní podmínky upřednostňované těmito dvěma druhy jsou velmi podobné. Rozdíl spočívá v tom, že odrůda robusta je tolerantní vůči extrémnějším podmínkám bez podlehnutí napadení plísněmi [6, s. 80–81]. Tento druh kávovníku se primárně používá ve směsích a pro výrobu instantní kávy, a produkuje zrna, která obsahují více kofeinu a mají výraznější chuť. Většina produkce kávovníku robusta se odehrává ve střední a západní Africe, v částech jihovýchodní Asie a v Brazílii [3, s. 1].

Obsah kofeinu v jednotlivých kávách se liší v závislosti na druhu kávovníku a na úpravě zrn. Přehled je uveden v Tab. 1.

Tab. 1 Obsah kofeinu v jednotlivých kávách [2, s. 1 094]

Zdroj		Průměrný podíl hmotnosti [%]
Zelená zrna	<i>C. arabica</i>	1,3
	<i>C. robusta</i>	2,3
Pražená zrna	<i>C. arabica</i>	1,2
	<i>C. robusta</i>	2,4
Instantní káva	<i>C. arabica</i>	2,5
	<i>C. robusta</i>	3,8

1.4.2 Čaj

Camellia sinensis z čeledi *Theaceae* je stálezelený strom původem z jihovýchodní Asie, který může dosahovat výšky až 20 metrů. Při pěstování je rostlina udržována jako nízký, velmi rozvětvený keř, aby došlo ke snadnějšímu sběru listů. Listy jsou lesklé, tmavě zelené, řapíkaté, střídavé, kopinaté nebo protáhlé, vějířité a pilovité. Mladé lístky díky přítomnosti trichomů působí stříbrným dojmem a jsou hlavní částí samotné přípravy čaje. Květy této rostliny jsou bílé nebo světle růžové na krátké stopce, nesené jednotlivě nebo v malých shlucích. Mají 5–7 kalichů, četné žluté tyčinky a semeník se třemi komorami. Plodem je dřevitá tobolka obsahující 1–3 hnědá, hladká semínka. *Camellia sinensis* byla první čajovou rostlinou, která byla objevena a použita k produkci čaje asi před 3 000 lety. Čaj je velmi oblíbený nápoj, který je konzumován více než dvěma třetinami světové populace. Na trhu se pravidelně obchoduje s různými druhy čaje, z nichž nejrozšířenější jsou zelené a černé čaje. Zelený čaj je nejoblíbenější v asijských zemích a je získáván jednoduchým procesem zahřívání, který inaktivuje enzym polyfenoloxidázu a chrání polyfenoly obsažené v listech před oxidací. Černý čaj je populárnější v západních zemích a je získáván fermentačním procesem, který indukuje oxidaci katechinů na theaflaviny a thearubiginy. Dalším typem čaje rozšířeného v Číně je wulong, neboli oolong, který se získává částečným kvašením listů. Bílý čaj je čínská specialita, kdy jsou mladé lístky hustě zakryty bělavou vlnou. Listy se jednoduše suší, aby se zabránilo oxidačním procesům.

Hlavní bioaktivní sloučeniny vyskytující se v listech jsou katechiny, z nichž nejhojnější je epigalokatechin-3-galát. Zelený čaj obsahuje vyšší množství katechinů než čaj černý. Dalšími důležitými složkami jsou aminokyselina L-theanin (N-ethyl-L-glutamin) a methylxantiny jako kofein, teofylin a teobromin, zmíněné v kap. 1.2.

V tradiční čínské medicíně se listy používají po staletí k léčbě astmatu, bronchiálních křečí a vaskulárních chorob. Ačkoli má Čína nejvyšší procento kuřáků, čínská populace vykazuje nízký výskyt některých nádorů (např. rakovina prostaty), pravděpodobně v důsledku vysoké spotřeby zeleného čaje. Zelený čaj snižuje riziko kardiovaskulárních chorob a rakoviny; má antibakteriální, antivirové a protizánětlivé účinky, zlepšuje regulaci tělesné hmotnosti a působí jako ochrana proti UV záření. Pití čaje má ale hlavně preventivní roli, protože pro dosažení terapeutických účinků je zapotřebí požití koncentrovaných čajových extraktů nebo chemicky syntetizovaných čajových sloučenin. Dlouhodobé požívání doplňků stravy na bázi extraktů ze zeleného čaje však může vyvolat hepatotoxicitu [10, s. 176–179].

1.4.3 Guarana

Extrakt ze semen popínavé rostliny *Paullinia cupana*, která je původem z amazonského pralesa, se nazývá guarana. Listy této rostliny jsou velké, složené, květy jsou bílé a tvoří hrozny o 15–20 jednotkách. Plodem je pukající tobolka ohnivě červené barvy obsahující 1–3 tmavá semena. Obsah kofeinu v jednom semenu je roven asi trojnásobku obsahu v kávovém zrně. *Paullinia cupana* je hlavním zdrojem kofeinu (asi 2–5 % sušiny) a dalších xantinů, jako je teofylin, teobromin, adenin, guanin, xantin a hypoxantin.

Guarana je považována za přírodní adaptogen, který je schopen pomoci organismu překonat fyzickou a duševní únavu a léčit různá onemocnění, včetně střevních poruch, obezity a celulitidy. V západní medicíně se guarana používá hlavně jako neurotonikum, a to konkrétně proti ztrátě paměti. Rostlina také působí jako analgetikum a poskytuje úlevu bolestem hlavy, neuralgii, beder a revmatismu. Ethanolický extrakt guarany má antibakteriální účinky na některé bakterie (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* a *Escherichia coli*). Většina vlastností tohoto extraktu závisí na přítomnosti kofeinu, který působí hlavně na centrální nervový systém a na kardiovaskulární systém. Kofein indukuje pozitivní inotropní a chronotropní účinky na srdce a zvyšuje spotřebu kyslíku v srdci. Co se týče kosmetického využití, kofein z guarany se používá při redukci celulitidy a také

v šamponech, které působí proti mastným vlasům a plešatosti. Pokud je guarana podávána v nadměrných dávkách nebo po delší dobu, může vyvolat typické účinky předávkování kofeinem: nespavost, podrážděnost, tachykardie, nevolnost a zvracení. Guaranový extrakt by neměl být užíván spolu s antidepresivy nebo během těhotenství a kojení. Kofein může zvýšit pH žaludku a mění způsob absorpce potravin [10, s. 183–185].

1.4.4 Kola

Semena rostlin *Cola nitida* a *Cola acuminata*, česky kolovník lesklý a kola zašpičatělá, jsou původem ze západní Afriky, ale pěstují se také v mnoha tropických oblastech, včetně střední a jižní Ameriky, západní Indie, Srí Lanky a Malajsie. Rostlina může dosahovat výšky 10–15 m a má velké oválné, kožovité listy s řapíkatou čepelí. Květům chybí okvěti a kalich je tvořen pěti bílými kališními lístky s načervenalými pruhy. Plody tvoří dřevité folikuly ve skupinách po dvou až šesti. Každý folikul obsahuje 5–10 semen bílé až červenofialové barvy. Využívána jsou hlavně semena kolovníku, která se buď dají žvýkat v syrovém stavu, anebo jsou podávána ve formě prášku nebo roztoku. Výtažky semen se široce používají k výrobě kolových nápojů, např. Coca Cola, které jsou celosvětově velmi populární. Další využití extraktů ze semen je např. ve farmaceutickém průmyslu a při výrobě čokolády, kdy jsou semena využívána jako zdroj kofeinu.

Už od dávných dob jsou Afričané zvyklí žvýkat semena koly za účelem zvýšení bdělosti a oddálení pocitu únavy. Přítomnost kofeinu v semenech je zodpovědná za zvýšení krevního tlaku a diurézu (vyučování moči). Kofein také stimuluje funkci srdce a plic a posiluje účinek analgetik, jako je např. aspirin. Zvyšuje tonický efekt žaludku a stimuluje pohyblivost žaludeční svaloviny. Kofein podporuje aktivitu mozkomíšních nervů, zvyšuje mentální horlivost a snižuje depresi a ospalost. Dále působí na kosterní svalstvo zvýšením jejich odolnosti. Rostlinné extrakty semen koly stimulují proces lipolýzy.

Zvýšená konzumace kolových nápojů představuje riziko snížení hustoty minerálních kosterních látek, a to díky vysokému obsahu fosfátů, které jsou v kole přítomny [10, s. 132–133].

1.4.5 Kakao

Ačkoli v listech a květech kakaovníku pravého, latinsky *Theobroma cacao*, byly zjištěny nízké hladiny methylxantinů, primární místo je uvnitř kakaových bobů. Ty jsou hlavním

přírodním zdrojem teobrominu, ale obsahují pouze malá množství kofeinu. Teofylin je detekován v kakaových bobech ve velmi nízkých koncentracích. Společně tvoří teobromin a kofein až 99 % obsahu alkaloidů v kakaových bobech. Obsah alkaloidů je ovlivněn zralostí bobů při sklizni a fermentačním procesem. V živých kakaových bobech jsou methylxantiny lokalizovány v polyfenolických paměťových buňkách. „Smrt“ bobů, ke které dochází 24 až 48 hodin po zahájení fermentace, vyvolává difúzi methylxantinů z hrotu do skořápky. Kotyledony kakaava ztratí při kvašení asi 40 % svého teobrominu. Tato ztráta se stává významnou třetí den, kdy se methylxantiny začnou difundovat do skořápky. Migrace pokračuje, dokud není koncentrace methylxantinů v hrotech a skořápce téměř stejná. Obsah methylxantinů v bobu je ovlivněn druhem, odrůdovým typem a hybridem [6, s. 170–171].

1.5 Proces dekofeinizace

Proces, při kterém se z kávy odstraní téměř veškerý kofein, se nazývá dekofeinizace. Provoďá se na zelených kávových zrnech před tím, než jsou pražena [3, s. 3], [6, s. 84]. Stupeň požadované redukce kofeinu u kávy, která se označuje jako „bezkofeinová“ není celosvětově sjednocený [7, s. 227]. Dle evropských zákonů nesmí káva bez kofeinu obsahovat více než 0,1 % kofeinu v případě zrnkové a 0,3 % v případě kávy instantní [11, s. 1]. Ačkoli v průběhu minulého století byly pro dekofeinizaci použity různé metody a rozpouštědla, v současné době se využívají čtyři extrakční rozpouštědla:

- voda,
- dichlormethan (DCM),
- ethylacetát (EA),
- oxid uhličitý v superkritickém nebo kapalném stavu.

Ideální proces dekofeinizace odstraňuje kofein z kávových zrn bez jakékoli další změny zrna. Vzhledem k povaze molekuly kofeinu a jeho umístění uvnitř buněk kávových zrn je zřejmé, že takové ideální odstranění čelí vážným překážkám. Nežádoucí vedlejší účinky mohou zahrnovat ztrátu aroma nebo prekurzorových molekul, změny ve struktuře a velikosti kávového zrna, ztrátu hmotnosti, zbytky rozpouštědla a celkové změny zrna. Průlom nastal, když Ludwig Roselius, zakladatel společnosti Kaffee HAG v Německu, přidal další krok před samotným zpracováním – smáčení a bobtnání zelených zrn vodou a párou. Objem zrn se zvyšuje až o 100 %, což umožňuje snadnější penetraci rozpouštědel. Pozdější

výzkum ukázal, že zvýšený obsah vody uvolňuje kofein ze struktury díky působení chlorogenových kyselin. Po extrakčním procesu musí být obsah vody v zrnech obnoven sušením, což je nákladný procesní krok [7, s. 231].

Po provedení dekofeinizace se obsah kofeinu obvykle sníží z 1–2 % na 0,02–0,30 % [3, s. 3]. Na Obr. 5. je zobrazen vzhled jak neošetřených, tak ošetřených zrn různými dekofeinizačními metodami. Zleva: neošetřená, dekofeinizovaná superkritickým CO₂, dekofeinizovaná kapalným CO₂, dekofeinizovaná DCM a dva vzorky dekofeinizovaných zrn vodní párou. Všechny vzorky jsou druhu arabica, kromě vzorku vpravo, který je robusta [7, s. 238].



Obr. 5 Vzhled nepražených kávových zrn [7, s. 238]

1.5.1 Extrakce vodou

Rozpustnost kofeinu ve vodě se s teplotou významně zvyšuje, a proto se extrakce provádí horkou vodou za atmosférického tlaku [3, s. 3]. Bobtnání zrn je nezbytné a je dosaženo buď předběžným smáčením/napařováním nebo v extraktoru [6, s. 84]. Problematická je omezená selektivita s ohledem na ostatní složky kávy. Složky prekurzorů vůně, jako jsou cukry, jsou při použití vody alespoň částečně koextrahovány. Existují dva základní způsoby, jak se s touto překážkou vypořádat: buď jsou extrahované nekofeinové látky znovu začleněny zpět do kávových zrn, anebo je voda upravena tak, aby bylo zabráněno extrakci nekofeinových rozpustných látek. První způsob probíhá následovně: zelená zrna jsou podrobena extrakci čistou vodou. Proud extraktu obsahující kofein a další rozpustné látky prochází absorpční plochou aktivního uhlí. Speciální typ aktivního uhlí vykazuje vysokou selektivitu pro kofein, takže většina ostatních látek zůstává ve vodní fázi. Roztok, který je nyní téměř bez kofeinu se koncentruje pro pozdější přidání zpět do zelených zrn a recykluje tak většinu dříve extrahovaných nekofeinových látek. Aby zrna bez kofeinu absorbovala

koncentrát, potřebují se nejprve sušit. Po navrácení látek zpět do zrna se dokončuje proces sušení zrn. Druhý způsob dekofeinizace vodou omezuje ztrátu nekofeinových látek použitím vody obohacené o tyto látky: voda z předchozího extrakčního procesu je bez kofeinu, ale jsou v ní přítomny všechny další extrahovatelné nekofeinové látky [7, s. 231–233]. Aby mohla být tato voda použita pro extrakci kofeinu z dalších zrn, je potřeba z extraktu nejprve odstranit kofein [6, s. 84]. To se provádí buď extrakcí organickým rozpouštědlem, jako je DCM, nebo pomocí absorbentů [7, s. 233].

1.5.2 Extrakce organickými rozpouštědly

Dalším způsobem dekofeinizace je extrakce organickými rozpouštědly [3, s. 3]. Výběr extrakčního rozpouštědla je vystaven různým požadavkům, jako je potenciál rozpustnosti, náklady, ovladatelnost, zákonné limity a dostupnost. Rozpustnost závisí na rozpouštědle a teplotě. Extrakce kofeinu z ve vodě nabobtnalých zrn vyžaduje rozpouštědlo, které je prakticky nemísitelné s vodou, aby se ze zrn neextrahovaly další ve vodě rozpustné látky [7, s. 229]. Běžně se používají tato dvě rozpouštědla: DCM, také známý jako methylenchlorid, a EA, který se přirozeně vyskytuje v ovoci a zelenině [3, s. 3]. Při dekofeinizaci organickým rozpouštědlem se zrna nejprve uvedou do kontaktu s párou a vodou, aby se zvýšil jejich obsah vlhkosti. Zrna jsou pak podrobena extrakci buď v kolonách a extraktorech, nebo v rotujících bubnech. Zrna jsou pak sušena vzduchem, aby došlo k obnovení původního obsahu vlhkosti, a zbytkové organické rozpouštědlo se recykluje destilací za vzniku pevného zbytku obsahující kofein a další lipidové složky. Kofein se od zbytku odděluje a rafinuje a zbytky tohoto procesu se nazývají kávové vosky, které se využívají např. jako palivo. Jak DCM, tak EA mají své individuální výhody. DCM je nehořlavý, a proto nevyžaduje instalace odolné proti výbuchu, ale podléhá přísným zákonům o emisích a ochraně zdraví, zatímco EA není chlorované rozpouštědlo, ale hořlavé. Kromě těchto technických rozdílů jsou extrakční procesy podobné a některé průmyslové instalace dokážou dokonce pracovat s oběma rozpouštědly zároveň [7, s. 229, 231].

1.5.3 Extrakce oxidem uhličitým v superkritickém nebo kapalném stavu

Ačkoli je oxid uhličitý běžně známý jako plyn, existuje při zvýšených tlacích buď jako kapalina nebo v tzv. superkritickém stavu [3, s. 3]. V kapalině a ještě více v superkritickém stavu ($t > 31\text{ °C}$, $p > 7,39\text{ MPa}$) je CO_2 schopen rozpustit malé množství kofeinu, ale méně ve srovnání s jinými rozpouštědly. Jeho výhodou je vynikající selektivita. Dekofeinizace su-

perkritickým CO₂ probíhá při přibližně 25 MPa a 100 °C. CO₂ je snadno dostupný, fyziologicky neškodný a nehořlavý, což umožňuje proces dekofeinizace bez jakýchkoli dalších nedostatků, ale vyžaduje nákladnou instalaci a údržbu a použití speciální vysokotlaké technologie. Obecný postup procesu je stejný jako v jiných procesech: zrna jsou nabobtnána vodou a poté extrahována do vysokotlakých nádob. Pro kofeinem zatížený tok CO₂ bylo navrženo několik regeneračních metod, např. použití membrán k oddělení kofeinu od superkritického CO₂, anebo využití adsorpce na aktivní uhlí [7, s. 233–234].

1.6 Vedlejší zdroje získávání kofeinu

Odpad z kávy (např. kávová sedlina, která se využívá jako hnojivo) a vedlejší produkty (např. stříbrná slupka nebo kávový olej) představují zdroj závažné kontaminace a environmentálního problému. Chemická charakterizace zbytků kávy a jejich použití jako potenciální bioaktivní složky pro vývoj nových funkčních produktů se objevuje jako faktor environmentální udržitelnosti a ekonomického zotavení společností zpracovávajících a pražících kávu [12, s. 1].

1.6.1 Kávová stříbrná slupka

Kávová stříbrná slupka je tenká vrstva, která přímo pokrývá kávové semeno. Během procesu pražení se kávová zrna rozšiřují a tato tenká vrstva se odděluje a stává se hlavním vedlejším produktem v procesu pražení kávy. Stříbrná slupka je ve srovnání s ostatními vedlejšími kávovými produkty relativně stabilním produktem vzhledem k její nízké vlhkosti (5–7 %). Stříbrná slupka se skládá z vysokého množství vlákniny, dále celulózy a hemicelulózy, bílkovin a minerálních látek. Obsah tuku se pohybuje mezi 1,6 až 3,3 % v závislosti na zeměpisném původu kávy. Co se týče bioaktivních látek, můžeme zde najít tokoferoly a tokotrieny, chlorogenové kyseliny, kofein a produkty vznikající Maillardovou reakcí (pražením) – melanoidiny.

Stříbrná slupka, která se v současné době používá jako palivo a také pro kompostování a hnojení půdy, představuje dobrý zdroj několika bioaktivních látek, které lze extrahovat a dále použít pro potravinářské, kosmetické a farmaceutické účely. Pro zpracování stříbrné slupky bylo navrhováno několik inovativních přístupů, které byly založeny především na její bohatosti na vlákninu ve stravě, fenolové sloučeniny a další antioxidanty, jako jsou již zmiňované melanoidiny. Bylo navrženo jeho začlenění do vloček, chleba, sušenek a obcer-

stvení. Stříbrná slupka byla dále využita k přípravě nového antioxidačního nápoje pro kontrolu tělesné hmotnosti. Nové studie se ale zabývají spíše jeho biologickou aktivitou v kosmetických přípravcích – viz kap. 2 [12, s. 1–2].

1.6.2 Kávový olej

Káva se tradičně využívá jako nápoj, ale v poslední době byl komerčně využíván zelený nebo pražený kávový olej. Zelené kávové boby obsahují 7–17 % lipidů. Olej z těchto bobů je složen z triacylglycerolů (75 %) a volných mastných kyselin, podobně jako je tomu u dalších rostlinných olejů. Nezmýdelnitelná frakce zeleného kávového oleje obsahuje steroly, tokoferoly, fosfolipidy, diterpeny, ceramidy a další méně zastoupené složky. Kávový olej se průmyslově získává lisováním za studena, avšak v posledních letech byly v laboratorním měřítku hodnoceny nové techniky, jako je např. superkritická fluidní extrakce, aby se zvýšil podíl sledovaných sloučenin a zvýšila celková výtěžnost procesu. Zelený kávový olej se v kosmetickém průmyslu běžně používá jako emolient kvůli obsahu mastných kyselin a schopnosti blokovat škodlivé sluneční záření. Kávový olej podporuje syntézu kolagenu, elastinu a glykosaminoglykanů, zvyšuje uvolňování růstových faktorů a má ochranné a regenerační účinky přispívající k fyziologické rovnováze kůže. Využívá jako složka krémů a mastí používaných při suché, popraskané a stárnoucí pokožce a dále také při ekzémech, lupénce a dalších onemocněních souvisejících s kůží jako je např. celulitida [8, s. 137–138]. Olej se také prodává jako surovina pro farmaceutický průmysl kvůli své antioxidační aktivitě, která je v porovnání s α -tokoferolem (vitaminem E) výrazně vyšší [13, s. 307]. Sloučeniny nalezené v zeleném kávovém oleji působí jako chemoprotektivní látky, které se prokázaly jako účinné při léčbě rakoviny při ochraně zdravé tkáně před toxickými účinky protinádorových léčiv. Mezi tyto sloučeniny patří kofein, polyfenoly a kyselina chlorogenová. Protinádorové účinky jsou však spojeny se sloučeninami diterpeny, které lze připsat inhibici bioaktivace a stimulaci buněčné detoxikace.

Kahweol a jeho derivát kafestol jsou dva hlavní diterpeny přítomné v zelených kávových zrnech, olejích a nápojích. Na zvířecích modelech a v lidských buňkách vyvolaly tyto diterpeny celou řadu biochemických účinků, které snížily genotoxicitu různých karcinomů. Epidemiologické důkazy navíc nasvědčují tomu, že spotřeba kávy s vysokou hladinou kahweolu je spojena s nižší mírou rakoviny tlustého střeva, což je celosvětově jedním z nejčastějších rakovinových onemocnění. Obsah diterpenů se široce liší pro různé druhy

zelené nebo pražené kávy; u kafestolu se obsah může pohybovat od 200 do 900 mg/100 g kávových zrn a pro kahweol se koncentrace liší od 5 do 1 000 mg/100 g kávových zrn.

Mezi mastné kyseliny ve vyšších koncentracích v zeleném kávovém oleji patří kyselina palmitová, linolová, olejová, stearová a arachidonová. Více než polovina mastných kyselin přítomných v zeleném kávovém oleji jsou polynenasycené kyseliny – např. kyselina linolová, která je esenciální pro člověka a není tělem syntetizována. Oleje bohaté na tyto mastné kyseliny lze použít jako zdroj doplňkových živin.

Jak hustota, tak viskozita klesá se zvyšující se teplotou. Hustota zeleného kávového oleje se pohybuje mezi 0,91570 do 0,93645 g·cm⁻³ a dynamická viskozita od 24,5555 do 84,0411 mPa·s⁻¹. Index lomu zeleného kávového oleje získaného superkritickou fluidní extrakcí se pohybuje v rozmezí od 1,4755 do 1,4810 při 25 °C a od 1,4715 do 1,4767 při 40 °C [8, s. 143–144].

1.7 Účinky kofeinu na organismus

Kofein je nejrozšířenější psychotropní drogou na světě. Většina konzumovaného kofeinu pochází z kávových zrn, nápojů (např. káva, čaj, nealkoholické nápoje), z produktů obsahujících kakao nebo čokoládu a z léků, jako jsou analgetika, stimulanty, výrobky určené k hubnutí nebo sportovní doplňky stravy. K nejvýznamnějším účinkům kofeinu na chování člověka, ke kterým dochází při nízkých až středních dávkách, patří zvýšená bdělost a pozornost. Mírná konzumace kofeinu vede velmi zřídka ke zdravotním rizikům, avšak vyšší dávky podporují negativní účinky, jako je úzkost, nespavost, neklid a zvýšená tepová frekvence. Obvyklé užívání kofeinu způsobuje fyzickou závislost, která se projevuje abstinenními příznaky. Kofein je stimulant centrální nervové soustavy (CNS) a metabolismu. Používá se jak rekreačně, tak lékařsky ke snížení fyzického vyčerpání a obnovení duševní bdělosti v případě neobvyklé slabosti nebo ospalosti. Kofein posiluje fokální smyslový systém nejprve na vyšších úrovních, což vede ke zvýšené pozornosti, rychlejšímu a jasnějšímu proudu myšlenek, většímu soustředění a lepší koordinaci těla. S chronickým užíváním se vytváří určitá tolerance a návyk. Kofein může vyvolat mírnou závislost, což je spojeno s příznaky, jako je ospalost, bolest hlavy, podrážděnost atd., když závislý jedinec kofein vysadí.

Kofein je rychle a úplně absorbován z gastrointestinálního traktu, přičemž 99 % je absorbováno do 45 minut po požití [4, s. 1–4]. Dimethylxantiny tvořící 90 % kofeinu mají různé

funkce (viz kap. 1.2). Paraxantin zvyšuje rychlost lipolýzy, teobromin působí jako vazodilatátor a teofylin funguje jako bronchiální relaxér hladkého svalstva [14, s. 19]. Vrcholné plazmatické koncentrace dosahují mezi 15 až 120 minutami po perorálním požití. Tento velký časový rozptyl může být způsoben změnou doby vyprazdňování žaludku a přítomností dalších složek potravy, např. vlákniny. Kofein má fyziologický poločas 3,5 až 6 hodin a jeho fyziologické účinky jsou pozorovány za méně než 1 hodinu. Játra jsou hlavním místem metabolismu kofeinu a rychlost metabolismu se v rámci populace liší – např. u kuřáků je poločas nižší, naopak u těhotných žen a žen užívajících perorální anti-koncepci se zvyšuje.

Kofein má roli antagonisty receptoru adenosinu, čímž blokuje vazbu endogenního adenosinu na adenosinové receptory. Takto kofein krátkodobě potlačuje ospalost a následně udržuje bdělost. Konzumace kofeinu může zvýšit sekreci žaludečních šťáv, což může způsobit zpětný tok žaludečních šťáv z žaludku do jícnu a následné zvracení, nebo může způsobit vznik žaludečních vředů. Působí také jako silné diuretikum a ovlivňuje kontraktilitu kosterních svalů. Ve velkých množstvích může kofein zasahovat do absorpce a metabolismu vápníku, což může umocnit osteoporózu. Kofein, zejména v dávkách 300 mg (cca 3 šálky kávy) nebo více každý den, může způsobit mužskou a ženskou neplodnost. Kofein může proniknout do bariéry placenty a jako stimulant může zvýšit srdeční frekvenci a metabolismus dítěte, což může vést až k potratu nebo ke způsobení vrozených vad. Děti jsou výrazně náchylnější k příznakům konzumace kofeinu a měly by výrazně omezit jeho příjem [4, s. 1–4].

Celosvětové využití kofeinu bylo k roku 2017 hodnoceno na 120 000 tun, což z něj činí nejpoužívanější psychoaktivní látku na světě. Ve Spojených státech běžně přijímá kofein 87 % mladých a dospělých, přičemž dospělí spotřebitelé kofeinu konzumují v průměru cca 280 mg denně [14, s. 19].

2 BIOLOGICKÁ AKTIVITA KOFEINU

Kůže, největší orgán lidského těla, má mnoho funkcí, přičemž ochrana před vlivy prostředí je jednou z nejdůležitějších. Jako živý orgán prochází kůže významnými změnami po celý život člověka, takže vzhled zářivé a zdravé kůže je stálým požadavkem spotřebitele a výzvou pro kosmetické firmy. Ve skutečnosti je hledání nových a vylepšených multifunkčních přísad z přírodních zdrojů v kosmetických oborech významným tématem.

Stárnutí je definováno jako hromadění změn v buňkách, tkáních nebo orgánech v průběhu času, které vede k progresivní ztrátě struktury a funkce, nevyhnutelnému procesu, který závisí na genetickém kapitálu a životním stylu každého člověka. Stárnutí kůže je pomalý a složitý proces zahrnující vlastní vnitřní a vnější mechanismy, které vyvolávají kožní změny, jako je např. suchost, zvětšené póry, jemné linie a vrásky. Vnitřní stárnutí nastává jako přirozený důsledek fyziologických a genetických změn člověka, zatímco vnější stárnutí je způsobeno hlavně kumulativním vystavením vnějším škodlivým faktorům, jako je UV záření, znečištění ovzduší a vnějším škodlivým látkám, které vyvolávají změny a poškození kůže. Oxidační stres, hlavní příčina zrychleného stárnutí kůže a souvisejících onemocnění, lze definovat jako nerovnováhu mezi reaktivními druhy kyslíku (ROS – Reactive Oxygen Species) a reaktivními dusíkatými druhy (RNS – Reactive Nitrogen Species) a antioxidanty. Když jsou buňky vystaveny nadměrné hladině oxidantů nebo vyčerpání antioxidantů, dochází k oxidačnímu stresu. Za normálních podmínek jsou antioxidanty přirozenými vedlejšími produkty fyziologických procesů, které mají pozitivní fyziologické účinky na buňky, podílejí se na diferenciaci, proliferaci a přenosu signálu. Reaktivní druhy však mohou být také generovány exogenními zdroji a způsobit poškození DNA, proteinů a lipidů. S věkem vzniká nerovnováha mezi produkcí oxidantů a antioxidanty (vytvořenými nebo požitými), které mohou vést ke stárnutí kůže a některým souvisejícím onemocněním jako je např. dermatitida, popáleniny způsobené sluněním, ekzém, rakovina atd.

Kůže je složena ze tří důležitých vrstev: keratinizační proces *epidermis* vede k tenké vrstvě rohovité vrstvy, která poskytuje ochranu pokožky a společně s povrchovým filmem vytváří skutečnou bariéru proti vnějšmu stresu; vnitřní tlustá vrstva kůže, *dermis*, je tvořena vodou, elastinem a kolagenovými vlákny; a *hypodermis* je nejhlubší a nejsilnější vrstva kůže, bohatá na tukové buňky a chrání tělo před fyzickým šokem a změnami teplot. Slouží také jako energetická rezerva.

Ztráta strukturálního proteinu (kolagen typu 1) v dermální vrstvě je hlavní příčinou tvorby procesu tvorby vrásek [12, s. 3].

Schopnost účinných látek z kosmetiky nebo léčiv ovlivňovat metabolismus buněk a dalších procesů probíhajících v kůži je do značné míry závislá na schopnosti těchto molekul proniknout kožní bariérou. Kofein je často využíván jako hydrofilní modelová látka v experimentech s penetrací kůží [15, s. 8–9]. Má mnoho účinků na kůži, včetně antioxidačních vlastností, dobře zdokumentované schopnosti chránit buňky před nemelanomovými karcinomy kůže způsobené UV zářením a také protizánětlivé vlastnosti. Všechny tyto vlastnosti podporují použití kofeinu jako účinné látky proti stárnutí.

2.1 Protizánětlivá aktivita

Příčiny zarudnutí obličeje mohou být způsobeny mnoha faktory. Zčervenání je často spojeno se zánětlivými dermatózami, jako je růžovka, atopická dermatitida a psoriáza. Nejčastěji může dysfunkce epidermální bariéry zhoršovat zánět, a je často ovlivněna kolísáním vlhkosti prostředí, zejména zimou a suchým podnebím [14, s. 21–22]. Zánět může být definován jako reakce kůže na poranění, infekci nebo destrukci, obvykle charakterizovanou teplem, zarudnutím, bolestí, otokem nebo narušenou fyziologickou funkcí kůže [12, s. 5]. Jakmile je kožní bariéra narušena, okamžitě dojde k uvolnění prozánětlivých cytokinů uvnitř keratinocytů, což vede ke vzniku zánětlivé kaskády. Kromě toho hrají roli ve vývoji zánětlivých dermatóz i volné radikály. K zarudnutí obličeje může přispět také angiogeneze. Zvýšení počtu krevních cév přítomných v kůži a změněná propustnost cév může zvýšit zarudnutí obličeje tím, že tyto cévy umožní výskyt více prozánětlivých cytokinů a molekul dosáhnout povrchu pokožky. Kofein, jako jedna z antioxidačních složek, přispívá ke snížení zarudnutí obličeje [14, s. 21–22].

2.2 Antioxidační aktivita kofeinu

Je dobře známo, že UV paprsky urychlují photoaging kůže, snižují syntézu prokolagenu, ovlivňují kolagenová vlákna, snižují elasticitu pokožky, způsobují rozšíření a praskání krevních cév, stimulují tvorbu vrásek, pigmentových skvrn a zabarvení kůže a v extrémních případech mohou vést k rakovině kůže. Ultrafialové záření také zvyšuje produkci volných radikálů, což vede k poškození buněk. Přidáním kofeinu do kosmetické receptury přípravků proti slunění se zvyšuje jeho ochranný účinek proti UV záření. Kofein

sníží tvorbu volných radikálů v kožních buňkách a může být užitečný při prevenci rakoviny kůže vyvolané UV zářením. Bylo zjištěno, že kofein je účinnou látkou při „vychytávání“ hydroxylových (OH) a alkoxylových (OCH₃) radikálů. Kofein také ovlivňuje kožní buňky poškozené UV zářením a způsobuje buněčné dělení a apoptózu, než se začnou transformovat na rakovinné buňky. Kerzendorfer a O’Driscoll [16, s. 1 612] prokázali vztah mezi UVB zářením a kofeinem, který orálním podáním nebo topickou aplikací urychlil apoptózu myších keratinocytů poškozených UVB zářením. Bylo prokázáno, že denní příjem kávy (>6 šáleků) způsobil 30% snížení nemelanomové rakoviny kůže u kavkazských žen. Dále bylo zjištěno, že kofein má schopnost selektivně indukovat apoptózu *in vitro* v keratinocytech poškozených UV zářením [15, s. 11–12]. Imunohistologické analýzy ukázaly, že topické aplikace kofeinu zvýšily apoptózu u nezhoubných nádorů kůže a spinocelulárních karcinomů, ale na apoptóze v oblastech *epidermis* bez nádoru nebyl žádný vliv. Tyto výsledky uvedl Lu a kol. [17, s. 12 457], kteří se zabývali topickou aplikací kofeinu u myši na kožní nádory způsobené UVB zářením. Bylo prokázáno, že samotný kofein a kofein v kombinaci s benzoátem sodným mohou být účinné jako nové inhibitory rakoviny kůže vyvolané slunečním zářením. Bylo zjištěno, že aplikace kofeinu a benzoátu sodného byla aktivnější jako krém proti slunění než samotný kofein. Kombinace kofeinu a benzoátu sodného stimulovala apoptózu karcinogeneze indukované UVB zářením více než samotný kofein a byla taky vysoce aktivní při inhibici karcinogeneze u vysoce rizikových myší ozářených UVB zářením [15, s. 12].

2.3 Zlepšení bariérové funkce kůže

V dnešní době už věda odhalila řadu rozdílů mezi ženskou a mužskou kůží. Tyto rozdíly jsou založeny mimo jiné na vlivu androgenů, zejména testosteronu a jeho metabolitů. Testosteron, produkovaný ve varlatech, nadledvinách, prostatě a kůži, je aktivován na 5- α -dihydrotestosteron (DHT) enzymem 5- α -reduktáza. Dva známé podtypy (typ I a II) tohoto enzymu jsou distribuovány v různých tkáních celého těla a v různé míře také v kůži a epidermálních buňkách, tj. keratinocytech, melanocytech a fibroblastech. Androgeny (DHT) vedou k typickému onemocnění androgenetické alopecie v geneticky určených oblastech a také stimulují růst vousů nebo chlupů v genitální oblasti jako sekundární sexuální znaky. Jsou popsány stimulační účinky DHT na mazové žlázy (ovlivňující akné) a na apokrinní potní žlázy (vyvolávající tvorbu sexuálních pachů) [18, s. 343–344]. Androgeny dále hrají stimulační roli pro syntézu kolagenu v *dermis* a zdá se, že ovlivňují i pigmentaci

melanocytů [19, s. 516]. Ukázalo se, že testosteron negativně ovlivňuje bariérovou funkci kůže. Toto tvrzení se opírá o studii, ve které byly srovnávány kastrované myši s nekastrovanými. U kastrovaných myší se projevila snížená tloušťka *epidermis*, snížená hustota lamelárních tělísek ve *stratum granulosum*, snížená tloušťka *stratum corneum* a celkově pomalejší zotavování *epidermis* [20, s. 449–450].

Schopnost jakéhokoliv kosmeceutika proniknout kožní bariérou je nezbytná pro ovlivnění procesů a metabolismus buněk [14, s. 19]. Podle studií [21, s. 278–280] a [22, s. 408] bylo zjištěno, že penetrace kofeinu kožní bariérou se nezměnila okluzí ani tloušťkou kůže, ale aplikace 5% kofeinu v hydroxyethylcelulóзовém gelu po dobu 7 dnů významně snížila transepidermální ztrátu vody (TEWL – Transepidermal Water Loss) v mužské kůži ve srovnání s ženskou kůží. Bylo zjištěno, že maximální míra absorpce kofeinu lidskou kůží je $2,24 \pm 1,43 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ a maximální absorpce bylo dosaženo po 100 minutách po lokální aplikaci metodou *in vivo*. Pomocí kvantitativní kožní autoradiografie bylo zjištěno, že po 24 hodinách je největší koncentrace kofeinu 280 $\mu\text{g}/\text{tkáň}$ lokalizována v *epidermis*, zatímco nejnižší množství 50 $\mu\text{g}/\text{tkáň}$ je detekováno v *dermis* [14, s. 20]. Bylo dokázáno, že difúzní tok propouštění kofeinu nezávisí na koncentraci, ale na množství aplikované formulace, a také že typ emulze ovlivňuje transdermální podávání kofeinu [15, s. 9].

Kofein se často využívá v kosmetických přípravcích a navíc je to častá modelová sloučenina pro penetrační studie [21, s. 271]. Je známo, že působí jako inhibitor fosfodiesterázy ve vyšších koncentracích, což má za následek zvýšení buněčné hladiny cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). To by mohlo působit proti účinku DHT, který může působit jako inhibitor adenylcyklázy, a proto snižuje hladiny cAMP. Bazální TEWL se u žen a mužů velmi neliší, ale aplikace přípravku s obsahem kofeinu vede ke snížení TEWL u mužů, tj. ke zlepšení bariérové funkce kůže. U žen se po provedení stejných testů kožní bariéra po aplikaci kofeinového přípravku nezměnila [18, s. 345–346].

2.4 Anti-aging aktivita

S postupným stárnutím člověka se kůže tenčí, schne, vznikají vrásky a pigmentové skvrny. Stárnutí kůže je spojeno s fragmentací kolagenových vláken a zvýšenou produkcí mitochondriálních ROS a oxidačním stresem, což má za následek běžné vymazání mitochondriální DNA.

Jak bylo uvedeno v kapitole 1.6.1, kávová stříbrná slupka má vysoký obsah antioxidantů, zejména kyseliny chlorogenové a kofeinu, dvou slibných sloučenin pro produkty proti vráskám. Během stárnutí se obsah kyseliny hyaluronové snižuje a pokožka se tak stává suchou a vrásčitou. Hyaluronidáza degraduje kyselinu hyaluronovou, snižuje její viskozitu, zvyšuje propustnost a vede k destrukci extracelulární matrice (kolagenová a elastinová vlákna). Látky s vyšší molekulovou hmotností přítomné v extraktu ze stříbrné slupky by mohly přispět k inhibičnímu účinku hyaluronidázy. Z kosmetického hlediska byla uvedena kompatibilita s kůží a bezpečnost extraktů ze stříbrné slupky [12, s. 4]. Ve studii [23, s. 572–574] bylo provedeno *in vivo* vyhodnocení inhibičního účinku hyaluronidázy. Tento test byl prováděn na 20 lidských dobrovolnících, s použitím krému na bázi stříbrné slupky, dvakrát denně, po dobu 28 dnů. Po uplynutí této doby byla hydratace a pevnost hodnocena porovnáním krému obsahujícího stříbrnou slupku s formulací doplněnou 1,5% HyaCare® Filler CL (zesíťený polysacharid vyrobený z fermentované kyseliny hyaluronové). Ukázalo se, že při zlepšování hydratace a pevnosti kůže, je stříbrná slupka účinnou složkou s podobnými výsledky jako kyselina hyaluronová. Dále byla u keratinocytů pozorována i zvýšená životnost po vystavení oxidačním vlivům. Souhrnně lze tedy říci, že extrakty stříbrných slupek mají potenciál být použity jako složka v kosmetickém přípravku na kůži ke snížení intracelulárních ROS v keratinocytech a ke zlepšení zdraví kůže [12, s. 4].

2.5 Antimikrobiální aktivita

U kávové stříbrné slupky byla prokázána mimo jiné i antimikrobní aktivita proti patogením bakteriím, jako je *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*. Bylo zjištěno, že za tuto aktivitu by mohly být zodpovědné melanoidiny extrahované z mleté kávy nebo ze stříbrné slupky kávových zrn. Kromě toho jsou jak v mleté kávě, tak ve stříbrné slupce přítomny i další sloučeniny, jako jsou chlorogenová kyselina a kofein, které mohou synergicky interagovat proti *Streptococcus mutans*, což je mikroorganismus podílející se na tvorbě zubního plaku. Z toho vyplývá, že látky extrahované ze stříbrné slupky by mohly být slibnými látkami pro aplikaci při kožních infekcích nebo dokonce jako konzervační prostředek pro konečně kosmetické přípravky [12, s. 5].

2.6 UV protekční aktivita

Jak bylo uvedeno v kapitole 2.1, zánět kůže může být důsledkem škodlivých účinků vnějších faktorů, protože nadměrné vystavení UV záření (zejména UVB) je důležitým faktorem poruch souvisejících s kůží. Záření typu UVB indukuje nadprodukcí ROS, což vede k oxidačnímu stresu. Projevuje se poškozením kolagenových a elastinových vláken [12, s. 5–6].

Kávová sedlina z použité kávy a vadná zrnka zelené kávy, které jsou považovány za vedlejší produkty při zpracování kávy, mají potenciální využití pro kosmetické aplikace díky vysokému obsahu lipidů. Krémy na bázi voda/olej s protekčním účinkem by mohly být vhodným způsobem, jak využít tyto vedlejší produkty, jelikož poskytují vyšší ochranný sluneční faktor (SPF – Sun Protection Factor) pro stejnou oproti emulzím na bázi olej/voda.

Přípravky určené k ochraně před slunečním zářením jsou většinou založeny na bázi syntetických chemikálií s vysokou kapacitou pohltit UVB (290–320 nm) a UVA (320–400 nm) spektrum slunečního záření. Několik syntetických látek sloužících jako UV filtry (např. benzofenony, PABA deriváty, salicyláty, cinnamáty a deriváty kafru) jsou k dispozici jako fotoprotektivní, ale kvůli svým škodlivým účinkům se stávají méně populárními. Mezi hlavní problémy chemických UV filtrů patří podráždění a citlivost kůže a kontaktní dermatitida. Snižováním koncentrace těchto chemických látek v kosmetice se dá dosáhnout vyšší kvality bez ovlivnění jejich vlastností.

V posledních letech se používání přírodních látek stalo velmi populární díky své bezpečnosti, biologickým účinkům na kůži a také díky ceně. Přírodní produkty nejsou škodlivé pro člověka, nejsou nákladné, mají široké spektrum využití a jsou získané z obnovitelných zdrojů. Olej ze zelené kávy a kávová sedlina jsou potenciálními kandidáty při nahrazení syntetických chemických látek v přípravcích proti slunění, jelikož jsou bohatým zdrojem antioxidantů a polyfenolů. Sloučeniny fenolu jsou skvělou možností prevence proti škodlivým efektům UV záření na kůži. Přesněji, flavonoidy mají ochranných účinek proti slunci a díky své schopnosti absorbovat UV záření a mají antioxidační a protizánětlivé účinky [24, s. 93–94].

S UV filtrem *Ethylhexyl Methoxycinnamate* prokázal také kávový olej synergický účinek zvýšením faktoru ochrany před sluncem o 20 % ve srovnání se samostatně použitým tímto UV filtrem v krému [13, s. 308].

Kofein může také fungovat jako určitý druh prevence proti nemelanomové rakovině kůže, protože lokální aplikace kofeinu vyvolává apoptózu nádorů indukovaných UV zářením [14, s. 20–21]. Kofein se tedy jeví jako dobrá alternativa syntetických UV filtrů [12, s. 6].

2.7 Anticelulitidová aktivita

Gynoidní lipodystrofie neboli celulitida, která je mimo jiné běžně nazývána jako „pomerančová kůže“ je typickým problémem žen. Objevuje se hlavně na stehnech a hýždích [15, s. 9]. Příčiny vzniku celulitidy jsou způsobeny mnoha faktory, mezi které řadíme genetiku, hormonální faktory, nebo také změnu struktury pojivové tkáně [14, s. 22]. Celulitida je komplexní porucha zahrnující mikrocirkulační a lymfatické systémy, extracelulární matrix a přítomnost nadměrného podkožního tuku, který způsobí vytvoření drobných boulí a prohlubní do *dermis* [15, s. 9]. Tyto dermoepidermální změny jsou výraznější díky fixaci septa na hustou vláknitou pojivovou tkáň pokrývající krevní cévy, nervy, kosti a svaly [25, s. 1].

Lipolýza je proces degradace triacylglycerolů z adipocytů lipoproteinovými lipázami, což vede k tvorbě mastných kyselin a glycerolu. Lipázy umístěné na membráně tukových buněk mohou být aktivovány nebo inhibovány katecholaminy (noradrenalin a adrenalin) a hormony (inzulín, glukagon a adrenokortikotropin). Adrenalin, noradrenalin, glukagon a adrenokortikotropin aktivují lipázy, zatímco inzulín inhibuje aktivitu těchto enzymů. V závislosti na hormonech a typu adrenergního receptoru (α nebo β) v adipocytech může být proces lipolýzy aktivován nebo inhibován. Vazba inzulinu na α adrenergní receptor stimuluje hromadění tuku v adipocytech, zatímco druhý receptor (β adrenergní) se váže na adrenalin, noradrenalin, glukagon nebo adrenokortikotropin a stimuluje odbourávání tuků během lipolytického procesu [15, s. 10]. Kofein blokuje adrenergní receptory, zabraňuje nadměrnému hromadění tuku a urychluje proces lipolýzy. Tento alkaloid také stimuluje lipolýzu prostřednictvím inhibice aktivity fosfodiesterázy a zvýšením hladiny adenosinmonofosfátu v adipocytech, což vede k degradaci triacylglycerolů v lipolytickém procesu a podílí se na redukci celulitidy [25, s. 1]. Kofein také stimuluje lymfatický drenážní systém v tukové tkáni tím, že odstraňuje nahromaděný tuk, toxiny a zbytečné látky vznikající během lipolytického procesu, které mohou bránit mikrocirkulaci v krevních cévách a podpořit vznik celulitidy [26, s. 120–121].

2.8 Zmírnění ztráty vlasů

Kofein se postupem času stává velmi oblíbenou složkou kosmetických přípravků, a to nejen ke zlepšení vzhledu pokožky, ale také kvůli účinku na vlasy díky inhibici aktivity 5- α -reduktázy. Tento enzym přeměňuje testosteron na více aktivní DHT, který je zodpovědný za plešatost díky citlivosti vlasových folikulů na působení DHT. Kofein díky inhibici aktivity 5- α -reduktázy obnovuje růstovou fázi vlasů. Bylo dokázáno, že koncentrace kofeinu v rozmezí od 0,001 do 0,005 % vede ke stimulaci růstu folikulů lidských vlasů *in vitro*. Stimulační účinky kofeinu na růst vlasů lze vysvětlit také díky inhibiční aktivitě kofeinové fosfodiesterázy s následným zvýšením intracelulární koncentrace cAMP a stimulací buněčného metabolismu. Kromě toho kofein snižuje napětí hladkého svalstva poblíž vlasového folikulu, což způsobuje snadnější dodávání živin, a podporuje mikrocirkulaci kapilárních cév v pokožce hlavy, čímž přispívá k péči o vlasové cibulky. Dále bylo zjištěno, že dvouminutový kontakt šamponu s kofeinem stačí k tomu, aby formulace pronikla hluboko do vlasových folikulů a zůstala tam až 48 hodin, dokonce i po umytí vlasů [12, s. 7].

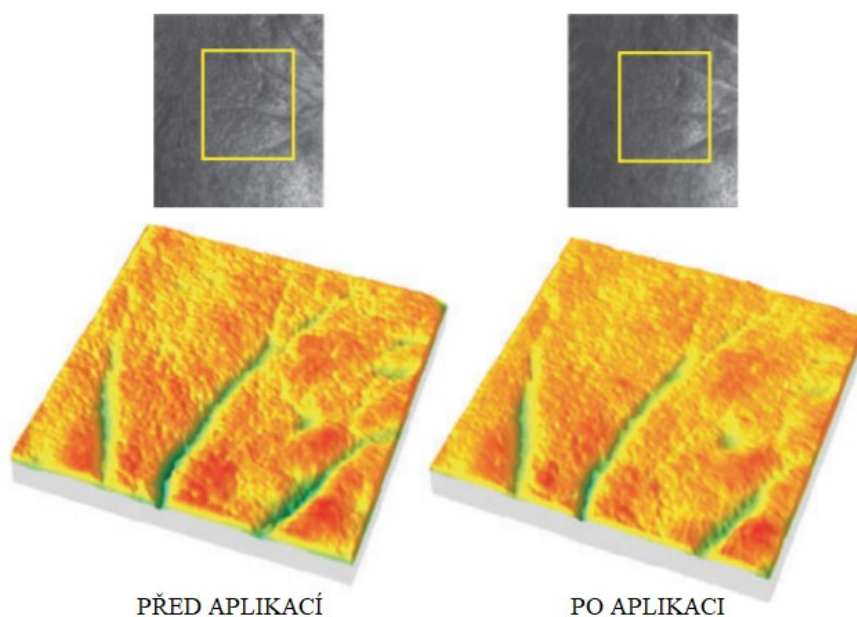
3 VYUŽITÍ KOFEINU V KOSMETICKÝCH PŘÍPRAVCÍCH

Díky své biologické aktivitě, která byla zmíněna v předchozích kapitolách, se kosmetický průmysl snaží vyvíjet nové přípravky s kofeinem. Protože je kofein látkou vysoce kompatibilní, má tak široké spektrum využití. V následujících kapitolách jsou zmíněny nejvýznamnější typy kosmetických přípravků obsahujících kofein.

3.1 Přípravky k regeneraci pokožky a proti stárnutí

Rizikovou oblastí náchylnou k vytvoření vrásek je periorbitální oblast. Tato oblast zahrnuje nejen oblast očního okolí, ale také intraorbitální oblast, kterou je obtížné léčit současnými technologiemi. Nová technika měření periorbitálních vrásek je rychlá optická *in vivo* topometrie lidské kůže (FOITS – Fast Optical In Vivo Topometry of Human Skin). Tato technika umožňuje shromažďování trojrozměrných informací z povrchu kůže a byla vyhodnocena jako nový přístup k prokázání účinků topických přípravků na kůži. Technika FOITS zahrnuje dva klíčové parametry: střední drsnost a průměrnou hloubku drsnosti. Střední drsnost představuje průměrnou odchylku od středové linie pro rysy v každém topologickém profilu kůže (tj. míru celkové hladkosti); průměrná hloubka drsnosti je definována jako průměrná maximální vzdálenost od vrcholu k minimu pro každý profil (tj. velikost nejhlubších vrásek).

U žen ve věku 30–70 let se středními až výraznými periorbitálními vráskami byla provedena studie, kdy si tyto ženy aplikovaly 0,5 g testovaného produktu obsahujícího kofein a nočního krému bez kofeinu na polovinu obličeje dvakrát denně (ráno a večer) po dobu 4 týdnů. Technikou FOITS byly pozorovány a vyhodnocovány výsledky změn ve střední drsnosti a průměrné hloubce drsnosti vrásek očního okolí po 2 a 4 týdnech aplikace tohoto produktu. Kromě toho byla pozorována funkce kožní bariéry pomocí měření TEWL. Bylo dokázáno, že po 4 týdnech aplikace kofeinového očního krému výrazně napomohla při zlepšování hladkosti a hloubky vrásek v porovnání s druhou polovinou obličeje, na kterou tento krém aplikován nebyl. Reprezentativní trojrozměrný Obr. 6 dokazuje změny vrásek očního okolí před a po ošetření nočním krémem. Výsledky byly srovnatelné s kofeinovým očním krémem, účinek obou testovaných krémů se projevil pozitivně v hydrataci a také v integritě kožní bariéry ve srovnání s výchozím stavem [27, s. 228–233].



Obr. 6 Vrásky před a po aplikaci nočního krému [27, s. 231]

3.2 Přípravky proti slunění

Nadměrné vystavení UV záření vede ke zvýšení možnosti onemocnění rakovinou kůže, což je nejčastější typ rakoviny diagnostikovaný na světě Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny, což vede k významnému růstu v oblasti vývoje pokročilých a účinnějších fotoprotektivních formulací [28, s. 1]. Tradiční přípravky na ochranu proti slunci měly za cíl absorbovat nebo odklonit záření pouze pomocí chemických nebo fyzikálních UV filtrů. Současným trendem ve vývoji formulací je poskytování komplexní ochrany pomocí bioaktivních sloučenin s prospěšnými vlastnostmi. Kofein prokázal fotoprotektivní vlastnosti na zvířecím modelu, tím pádem vykazuje vysoký potenciál fungovat jako pomocná látka proti slunečnímu záření.

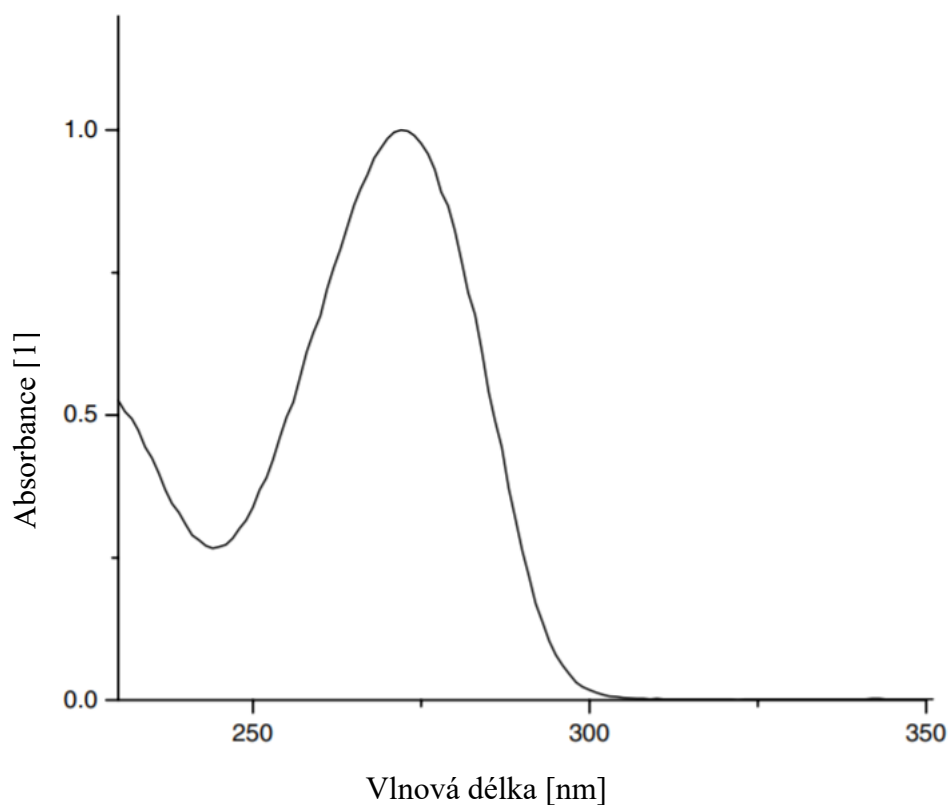
Cílem inovativních přípravků je plně chránit kožní tkáň před škodlivými účinky UV záření, které je považováno za důležitý rizikový faktor spojovaný s rakovinou kůže. Toto onemocnění je charakterizováno nekontrolovaným růstem abnormálních kožních buněk, ke kterému dochází při poškození DNA, spouštění mutací nebo genetických defektů, které vedou buňky k rychlému množení a vytváření maligních nádorů. Kofein se ukázal jako potenciální protinádorová bioaktivní molekula způsobující apoptózu v preneoplastických buňkách a destrukci buněk s poškozenou DNA.

Kromě toho vystavení UV záření způsobuje oxidační stres, který je také spojován s rakovinou kůže tím, že vytváří volné radikály, které poškozují proteiny, DNA, RNA, molekuly sacharidů a lipidů. Orální a lokální aplikace antioxidantů v kombinaci s přípravky na ochranu proti slunění by mohly výrazněji snížit poškození kůže. Kofein se hojně využívá nejen kvůli své biologické aktivitě, ale také díky své nízké toxicitě.

V experimentální studii, zabývající se kompatibilitou kofeinu s kůží, byla hodnocena účinnost a bezpečnost kofeinu ve spojení se třemi UV filtry: *Ethylhexyl Methoxycinnamate* (7,5 %), *Butyl Methoxydibenzoylmethane* – Avobenzon (3,0 %) a *Titanium Dioxide* (5,0 %). Emulze typu olej/voda byly připraveny dvěma způsoby: jedna s obsahem 2,5 % kofeinu, druhá bez přítomnosti kofeinu. Na volární straně předloktí byla dobrovolníkům označena tři místa a na každé toto místo byly na dobu 24 hodin aplikovány epikutánní náplasti obsahující formulaci s kofeinem, formulaci bez kofeinu a jako negativní kontrola byla použita destilovaná voda. Formulace byly kůží dobře tolerovány, nezpůsobily erytém a neměly negativní dopad na hydrataci *stratum corneum*. Kofeinová formulace však vykazovala vyšší SPF při testech *in vitro* i *in vivo* ve srovnání se vzorkem bez kofeinu. Toto zlepšení přispělo ke zvýšení *in vivo* UVB ochrany přibližně o 25 % – vzorek bez kofeinu vykazoval SPF 15,43 a vzorek s kofeinem SPF 19,34. Kromě toho se kofein uplatnil i jako fotostabilizátor pro chemické filtry.

Kofein je absorbován ve spektrálním rozmezí mezi 244 a 295 nm ve vodě, s maximální vlnovou délkou přibližně 273 nm. Rovněž jeho molární absorpční koeficient ve vodě je $920 \pm 0,85 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ a není pravděpodobně dostačující k tomu, aby sám vyvinul podstatný SPF. Ve spojení s UV filtry však kofein spolupracuje velmi dobře, jak už bylo uvedeno výše.

Jednou z hypotéz je, že kofein by mohl být metabolizován, když se topicky aplikuje na lidskou kožní tkáň, a tyto metabolity mohou souviset se zvýšenou fotoprotekcí získanou *in vivo* a s příznivými účinky [29, s. 1–7].



Obr. 7 UV spektrum kofeinu ve vodě [30, s. 312]

3.3 Přípravky na redukování celulitidy a strií

Vzhledem ke svým lipolytickým účinkům získává kofein rostoucí zájem ze strany spotřebitele jako složka kosmetických přípravků zabývajících se redukcí celulitidy [12, s. 7]. Lokální anticelulitidová aplikace zahrnuje zlepšení mikrocirkulace, snížení lipogeneze a oživení normální struktury kůže. Methylxantiny, pod které spadá kofein, patří do kategorie látek se zdokumentovaným účinkem při ošetření celulitidy. Přípravky ve formě gelu jsou velmi vhodné pro topickou a transdermální penetraci aktivních látek [31, s. 158].

Pires-de-Campos a kol. [32, s. 232–236] zkoumali účinek aplikace gelu na *hypodermis* vepřů ve hřbetní oblasti, kdy byl aplikován 5% kofeinový gel po dobu 15 dnů v kombinaci s ultrazvukem o 3 MHz s intenzitou $0,2 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ po dobu $1 \text{ min}\cdot\text{cm}^{-2}$. Pro srovnání byla použita oblast, která nebyla ošetřena žádným přípravkem. Terapie kofeinu v kombinaci s ultrazvukem byla vyhodnocena jako účinná, přičemž výsledky ukázaly významné snížení tloušťky podkožní tukové tkáně, jakož i poškození adipocytů vedoucí k následnému snížení počtu buněk.

Velasco a kol. [33, s. 23–29] pomocí světelného mikroskopu pozorovali vliv emulze obsahující samotný kofein, emulze s kombinací kofeinu a benzoátu sodného a emulze obsahující siloxantriol alginát kofein (SAC) na průměr a počet tukových buněk. Emulze s kofeinem a SAC vyvolala snížení průměru tukových buněk ve srovnání s kontrolami o 16 %, zatímco emulze s kofeinem a benzoátem sodným nezpůsobila změny průměru buněk; navíc benzoát sodný inhiboval účinnost kofeinu. Kofein měl také významný anticelulitidní účinek ve srovnání s výchozím stavem a zvýšil kožní mikrocirkulaci [14, s. 22], [15, s. 11].

Kávová stříbrná slupka obsahuje vysoké množství kofeinu (srovnatelné s kávovými zrnky Arabica) a v této souvislosti ho lze použít k vývoji produktů proti celulitidě [12, s. 7]. Kofein se v posledních letech objevuje i v české kosmetice Dermacol, např. ve formě gelového zeštíhlujícího přípravku (Obr. 8).



SLOŽENÍ

Aqua, PEG-40 Hydrogenated Castor Oil, Butylene Glycol, Propylene Glycol Diethylhexanoate, Caffeine, Laminaria Hyperborea Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Xanthan Gum, Carrageenan (Chondrus Crispus), Cyamopsis Tetragonoloba Gum, Escin, Pectin, Gelidium Cartilagineum Extract, Proline, Serine, Arginine, Menthol, Propylene Glycol, Caprylyl Glycol, Glucose, Phytosterol, Triethanolamine, Sodium Phosphate, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Sodium Hydroxide, Ethylhexylglycerin, Phenoxyethanol, (Methyl-, Ethyl-) paraben, Dehydroacetic Acid, Benzyl Alcohol, Citral, Limonene, Parfum

Obr. 8 Zeštíhlující gel značky Dermacol obsahující kofein [34, s. 1]

3.4 Vlasová kosmetika

Androgenetická alopecie (AA), nebo tzv. „plešatost“ je nejčastější příčinou vypadávání nebo řidnutí vlasů u mužů, která postihuje více než 50 % mužské populace nad 50 let. Tato nemoc se objevuje s genetickou predispozicí a má čistě estetický a nepatologický význam, přesto však významně ovlivňuje společenský život a psychologii jednotlivců.

Bylo prokázáno, že u pacientů s AA dochází ke zvýšení 5- α -reduktázy, enzymu, který ve vlasovém folikulu katalyzuje transformaci testosteronu na jeho aktivní metabolit, DHT,

který je vázán na androgenní receptor a vytváří tak specifickou vazbu, která spouští řadu buněčných procesů vedoucích ke snížení anagenní fáze vlasového cyklu.

V současné době existují pouze dva léky schválené Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv pro léčbu AA: finasterid a minoxidil. Finasterid působí jako inhibitor syntézy DHT, zatímco minoxidil je lék, který nespecificky působí na otevření draslíkových kanálků. Stále ale existuje poměrně vysoké procento (20–30 %) nereagujících pacientů na tyto léky. Z tohoto důvodu se kosmetický průmysl věnuje hledání alternativ, které mohou pomoci nebo nahradit lékařské ošetření, které působí na mechanismy související s androgeny nebo synergicky s antiandrogenními léky.

Kosmetický průmysl zvažuje kofein jako jednu z látek pro zmírnění AA. Jeho schopnost inhibovat negativní účinky testosteronu na proliferaci keratinocytů byla prokázána na kulturních modelech mužské kůže i na modelech vlasových folikulů extrahovaných *ex vivo* od mužů s AA a kultivovaných *in vitro*.

Kromě toho kofein prokazuje vysokou a rychlou penetraci vlasovým folikulem. Experimentální studie [35, s. 167–172] zabývající se vlivem kofeinu na AA testovala lotion obsahující kofein pro každodenní použití, který podle experimentálních podmínek vykazoval velmi dobrou snášenlivost s kůží a dobrou kosmetickou účinností při léčbě AA. Konkrétní výsledky tahových testů ukázaly zvýšení tahové pevnosti vlasů a snížení vypadávání vlasů u 75 % dobrovolníků po 2 měsících a 83 % dobrovolníků po 4 měsících léčby [14, s. 23].

Přípravky na omezení ztráty vlasů nebo podpory růstu vlasů se na trhu objevují nejčastěji ve formě kofeinových šamponů (Obr. 9).



Složení přípravku

Aqua, Sodium Laureth Sulfate, Laureth-2, Disodium Laureth Sulfosuccinate, Sodium Lauroyl Glutamate, Sodium Chloride, Caffeine, Panthenol, Parfum, PEG-120 Methyl Glucose Dioleate, Hydrolyzed Wheat Protein, Citric Acid, Sodium Citrate, Menthol, PEG-40 Hydrogenated Castor Oil, Potassium Sorbate, Polyquaternium-7, Disodium EDTA, Sodium Benzoate, Zinc PCA, Niacinamide, Limonene, Tocopherol, Phenoxyethanol, Methylparaben, Propylparaben, CI 42090, CI 60730.

Obr. 9 Kofeinový šampon Alpecin [36, s. 1]

4 BEZPEČNOST A TOXICITA KOFEINU

Podle klasifikace v souladu s nařízením Evropského společenství – č. 1272/2008 o klasifikaci a označování látek a směsí (CLP) – kofein a kofeinové směsi jsou zařazeny do kategorie týkající se akutní toxicity, což znamená odhad akutní toxicity mezi 300 až 2 000 mg·kg⁻¹ tělesné hmotnosti při požití a mezi 1 000 až 2 000 mg·kg⁻¹ tělesné hmotnosti při dermální expozici. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (Světová zdravotnická organizace – WHO) zařadila kofein do skupiny 3, což znamená, že není pro člověka karcinogenní [5, s. 41–52]. Je však známo, že káva má příznivé i škodlivé účinky na zdraví. Falšování kávy proto může mít škodlivé zdravotní důsledky. V případě nahrazení kávy bez kofeinu skutečnou kávou mohou být lidé, kteří trpí závislostí na kofeinu (kofeinismus) a kteří se chtějí kofeinu vyhnout, uváděni v omyl. To platí i pro těhotné a kojící ženy, kterým se doporučuje omezit spotřebu kávy během těhotenství, protože nadměrná spotřeba kofeinu je spojena s omezeným vývojem plodu [3, s. 9].

Předávkování kofeinem může vyvolat stav nadměrné stimulace CNS zvaný intoxikace kofeinem. Tento stav se obvykle stává po požití velkého množství kofeinu, značně nad množstvím nalezeným v běžných kofeinových nápojích a tabletách (např. více než 400 až 500 mg najednou). Symptomy intoxikace kofeinem jsou prakticky totožné s příznaky předávkování jinými stimulanty, např. pocit úzkosti, nespavost, zvýšené močení, gastrointestinální poruchy, svalový třes, prudký tok myšlenek a řeči, podrážděnost a nepravidelný nebo rychlý tlukot srdce. V případě mnohem větších předávkování může dojít k depresi, dezorientaci, prodlevě v úsudku, klamům, halucinacím nebo psychóze a může být vyvolána rhabdomyolýza (tj. tělesný stav, při kterém dochází k rychlému rozkladu tkáně příčně pruhované svaloviny). Extrémní předávkování může dokonce způsobit smrt, přičemž hodnocené letální množství je přibližně lžíce. Letální dávka je nižší u lidí, jejichž schopnost metabolizovat kofein je oslabena z důvodu dědičných faktorů nebo z důvodu chronického onemocnění jater [4, s. 2].

Při použití kávového odpadu se musí brát v úvahu riziko obsahu ochratoxinu A ve stříbrné kávové slupce, který je produkován plísněmi *Aspergillus ochraceus* a *Penicillium verrucosum*. Ochatoxin A je klasifikovaný Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny jako možný lidský karcinogen. Nařízení Komise (ES) č. 123/2005 definovalo limity ochratoxinu A jako 5 µg·kg⁻¹ pro praženou kávu a 10 µg·kg⁻¹ pro rozpustnou kávu. Pro kávovou stříbrnou slupku však neexistuje žádný zvláštní regulační limit ochratoxinu A.

Kávová stříbrná slupka se zdá být bezpečná pro použití v kosmetické oblasti. Je kompatibilní s kůží a extrakt ze stříbrné slupky je bezpečný pro lokální aplikaci. *In vitro* testy podráždění kůže a očí s použitím rekonstruované lidské *epidermis* a lidského modelu rohovky prokázaly, že obě modelové struktury nebyly po expozici extraktu ovlivněny. Byl také proveden test k zajištění bezpečnosti vodnoalkoholického extraktu: náplastový test byl proveden na 20 dobrovolnících během 48 hodin, po kterém nebyly pozorovány žádné dráždivé účinky na kůži. Začleněním extraktu ze stříbrné slupky do kosmetických přípravků nebyly zjištěny žádné cytotoxické účinky [12, s. 2–8].

ZÁVĚR

Bakalářská práce se zaměřuje na historické cesty kofeinu až k jeho současnému využití. Kofein byl už od pradávna vyhledáván díky svým účinkům na lidský organismus, a proto se v dnešní době věda zaměřuje hlavně na uplatnění jeho biologické aktivity v kosmetických a farmakologických přípravcích. Je to stabilní alkaloid, který je rozpustný jak v oleji, tak ve vodě a lze ho získat v mnoha formách souvisejících s jeho různými způsoby použití. Tuto látku můžeme získat z velkého množství zdrojů, mezi které mimo jiné patří káva, čaj, guarana, kola a kakao. Ačkoliv jsou za hlavní zdroj kofeinu považována kávová zrna, lze ho nalézt i ve stříbrné kávové slupce, která přímo pokrývá kávová semena. Mezi vedlejší produkty patří také kávový olej, který vyniká svou antioxidační aktivitou. Kofein má stimulační účinky na CNS a metabolismus, a působí na zlepšení soustředěnosti a zvýšení bdělosti. Existují však i jedinci citliví na přítomnost kofeinu, a proto se pro výrobu kávy bez kofeinu využívá procesu dekofeinizace.

Další kapitoly práce se zabývají biologickou aktivitou a využitím kofeinu v kosmetických přípravcích. Tento alkaloid má skvělé protizánětlivé účinky srovnatelné s aktivitou vitamínu E a působí proti tvorbě volných radikálů v kožních buňkách. Kofein je častá modelová sloučenina pro penetrační studie pro schopnost prostoupit kožní bariérou a také zlepšovat bariérové vlastnosti kůže. Tato látka dále působí proti stárnutí a disponuje anticelulitidními účinky – urychluje lipolýzu a zabraňuje nadměrnému hromadění tuku v buňkách. Kofein se objevuje v přípravcích proti slunění, neboť působí synergicky s určitými UV filtry. Nejběžnější je jeho využití ve vlasové kosmetice, díky schopnosti penetrovat do vlasového folikulu a stimulovat tak růst vlasů.

Poslední kapitola se zabývá bezpečností a toxicitou kofeinu. Jedná se o látku zařazenou do kategorie týkající se akutní toxicity. Nedoporučuje se ji konzumovat těhotným ženám, a to hlavně kvůli riziku poškození plodu. Při nadměrném příjmu kofeinu může dojít k nežádoucím projevům, jako je třes, nespavost, deprese, podrážděnost a nepravidelný nebo rychlý tlukot srdce. Kofein není karcinogenní a při správném užití se jedná o látku bezpečnou.

Kofein je pro spotřebitele velmi zajímavou látkou, ať už v potravinářském, nebo kosmetickém odvětví, a v budoucích letech se určitě uplatní v širší škále produktů.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. FREDHOLM, B. B., Notes on the History of Caffeine Use. FREDHOLM, B. B. *Methylxanthines*. Handbook of Experimental Pharmacology [online]. 2011, s. 2–7. [cit. 2020-03-19]. Handbook of Experimental Pharmacology. DOI: 10.1007/978-3-642-13443-2_1. ISBN 978-3-642-13442-5. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13443-2_1
2. OESTREICH-JANZEN, S., Chemistry of Coffee. *Comprehensive Natural Products II*. Elsevier [online]. 2010, s. 1 086–1 087, 1 094. [cit. 2020-04-25]. DOI: 10.1016/B978-008045382-8.00708-5. ISBN 9780080453828. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080453828007085>
3. MORIN, J. F., LEES, M., ed. *FoodIntegrity Handbook*. Eurofins Analytics France [online]. 2018, s. 1–3, 9. [cit. 2020-04-25]. DOI: 10.32741/fihb.
4. UDDIN, M. S., ABU SUFIAN, M., HOSSAIN M. F., KABIR, M. T., ISLAM, M. T., RAHMAN, M. M., a RAFE, M. R., Neuropsychological Effects of Caffeine: Is Caffeine Addictive? *Journal of Psychology & Psychotherapy* [online]. 2017, 07(02), s. 1–4. [cit. 2020-03-07]. DOI: 10.4172/2161-0487.1000295. ISSN 21610487. Dostupné z: <https://www.omicsonline.org/open-access/neuropsychological-effects-of-caffeine-is-caffeine-addictive-2161-0487-1000295.php?aid=88981>
5. PREEDY V. R., Caffeine: Chemistry, Analysis, Function and Effects. RSC Publishing. 2012, (2), s. 41–52. ISBN 978-1-84973-367-0.
6. SPILLER, G. A. *Caffeine*. Boca Raton, Fla.: CRC Press [online]. 1998, s. 2–4, 80–81, 170–171. ISBN 978-0-8493-2647-9.
7. PIETSCH, A.: Decaffeination—Process and Quality. *The Craft and Science of Coffee*. Elsevier [online]. 2017, s. 226–238 [cit. 2020-04-17]. DOI: 10.1016/B978-0-12-803520-7.00010-4. ISBN 9780128035207. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128035207000104>
8. DE OLIVEIRA, P. M. A., DE ALMEIDA, R. H., DE OLIVEIRA, N. A., Stephane BOSTYN, GONÇALVES, C. B., DE OLIVEIRA, A. L.. Enrichment of diterpenes in green coffee oil using supercritical fluid extraction – Characterization and comparison with green coffee oil from pressing. *The Journal of Supercritical Fluids* [online].

- 2014, s. 137–144. [cit. 2020-03-01]. DOI: 10.1016/j.supflu.2014.08.016. ISSN 08968446. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896844614002496>
9. WIKIMEDIA COMMONS. *Coffea arabica* [online]. s. 1. [cit. 2020-05-15]. Dostupné z: https://commons.wikimedia.org/wiki/Coffea_arabica
10. BURLANDO B., VEROTTA L., CORNARA L., BOTTINI-MASSA E.: Herbal Principles in Cosmetics: Properties and Mechanisms of Action. Taylor and Francis Group [online]. 2010, s. 132–133, 176–179, 183–185. ISBN 978-1-4398-1214-3.
11. Vyhláška Ministerstva zemědělství o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, pro čaj, kávu a kávoviny č. 330/1997 Sb., Oddíl 2. [online]. s. 1. [cit. 2020-05-15]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-330#oddil2>
12. BESSADA, S. M. F., ALVES, R. C., OLIVEIRA M. B. P. P.: Coffee Silverskin: A Review on Potential Cosmetic Applications. *Cosmetics* [online]. 2018, 5(1) s. 1–8. [cit. 2020-03-14]. DOI: 10.3390/cosmetics5010005. ISSN 2079-9284. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2079-9284/5/1/5>
13. NOSARI, A. B. F. L., LIMA, J. F., SERRA, O. A., FREITAS, L. A. P.: Improved green coffee oil antioxidant activity for cosmetical purpose by spray drying micro-encapsulation. *Revista Brasileira de Farmacognosia* [online]. 2015, 25(3), s. 307–308. [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.1016/j.bjp.2015.04.006. ISSN 0102695X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0102695X15000964>
14. SIVAMANI, R. K., JAGDEO, J. R., ELSNER, P., MAIBACH, H. I.: *Cosmeceuticals and active cosmetics*. Third edition. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group [online]. 2016, s. 19–23. [cit. 2020-05-17]. ISBN 978-1-4822-1417-8.
15. HERMAN, A., HERMAN, A. P. Caffeine's Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use. *Skin Pharmacology and Physiology* [online]. 2013, 26(1), s. 8–12. [cit. 2019-12-09]. DOI: 10.1159/000343174. ISSN 1660-5535. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/343174>
16. KERZENDORFER, C., O'DRISCOLL, M. UVB and Caffeine: Inhibiting the DNA Damage Response to Protect Against the Adverse Effects of UVB. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2009, 129(7), s. 1 612. [cit. 2019-12-09]. DOI:

- 10.1038/jid.2009.99. ISSN 0022202X. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15344134>
17. LU, Y.-P., Y.-R. LOU, J.-G. XIE, Q.-Y. PENG, J. LIAO, C. S. YANG, M.-T. HUANG a A. H. CONNEY. Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2002, 99(19), s. 12 457. [cit. 2019-12-09]. DOI: 10.1073/pnas.182429899. ISSN 0027-8424. Dostupné z:
<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.182429899>
18. BRANDNER, J. M., BEHNE, M. J. HUESING, B. a MOLL, I. Caffeine improves barrier function in male skin. *International Journal of Cosmetic Science* [online]. 2006, 28(5), s. 343–346. [cit. 2019-12-09]. DOI: 10.1111/j.1467-2494.2006.00346.x. ISSN 0142-5463. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-2494.2006.00346.x>
19. TADOKORO, T., ITAMI, S., HOSOKAWA, K., TERASHI, H., TAKAYASU, S. Human Genital Melanocytes as Androgen Target Cells. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 1997, 109(4), s. 516 [cit. 2020-04-27]. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12336630. ISSN 0022202X. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15430179>
20. KAO, J. S., GARG, A., MAO-QIANG, M., CRUMRINE, D., GHADIALLY, R., FEINGOLD, K. R., ELIAS, P. M.: Testosterone Perturbs Epidermal Permeability Barrier Homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2001, 116(3), s. 449–450 [cit. 2020-04-27]. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01281.x. ISSN 0022202X. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15411741>
21. VAN DE SANDT, J. J. M., J. A. VAN BURGSTEDEN, S. CAGE, et al. In vitro predictions of skin absorption of caffeine, testosterone, and benzoic acid: a multi-centre comparison study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* [online]. 2004, 39(3), s. 271, 278–280. [cit. 2019-12-09]. DOI: 10.1016/j.yrtph.2004.02.004. ISSN 02732300. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273230004000145>.

22. WILKINSON, S. C., MAAS, W. J. M., NIELSEN, J. B., Laura C. GREAVES, VAN DE SANDT, J. J. M., WILLIAMS, F. M. Interactions of skin thickness and physico-chemical properties of test compounds in percutaneous penetration studies. *International Archives of Occupational and Environmental Health* [online]. 2006, 79(5), s. 408. [cit. 2019-12-09]. DOI: 10.1007/s00420-005-0056-5. ISSN 0340-0131. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00420-005-0056-5>
23. RODRIGUES, F., MATIAS, R., FERREIRA, M., AMARAL, M. H., OLIVEIRA, M. B. P. P.: In vitro and in vivo comparative study of cosmetic ingredients Coffee silverskin and hyaluronic acid. *Experimental Dermatology* [online]. 2016, 25(7), s. 572–574. [cit. 2020-03-14]. DOI: 10.1111/exd.13010. ISSN 09066705. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/exd.13010>
24. MARTO, J., L.F. GOUVEIA, B.G. CHIARI, et al. The green generation of sunscreens: Using coffee industrial sub-products. *Industrial Crops and Products* [online]. 2016, 80, s. 93–94. [cit. 2019-12-09]. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.11.033. ISSN 09266690. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092666901530532>
25. FREIRE, T. B., DARIO, M. F., MENDES, O. G., et al. Nanoemulsion containing caffeine for cellulite treatment: characterization and in vitro evaluation. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2019, 55 [cit. 2020-03-01]. s. 1. DOI: 10.1590/s2175-97902019000218236. ISSN 2175-9790. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502019000100567&tlng=en
26. VOGELGESANG, B., I. BONNET, N. GODARD, B. SOHM a E. PERRIER. In vitro and in vivo efficacy of sulfo-carrabiose, a sugar-based cosmetic ingredient with anti-cellulite properties. *International Journal of Cosmetic Science* [online]. 2011, 33(2), s. 120–121. [cit. 2019-12-09]. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2010.00593.x. ISSN 01425463. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-2494.2010.00593.x>
27. KACZVINSKY, J. R., GRIFFITHS, C. E. M., SCHNICKER, M. S., LI, J.: Efficacy of anti-aging products for periorbital wrinkles as measured by 3-D imaging. *Journal of Cosmetic Dermatology* [online]. 2009, 8(3), s. 228–233 [cit. 2020-04-28]. DOI:

- 10.1111/j.1473-2165.2009.00444.x. ISSN 14732130. Dostupné z:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1473-2165.2009.00444.x>
28. American Cancer Society. *Skin Cancer* [online]. s. 1. [cit. 2020-04-10]. Dostupné z:
<http://www.cancer.org/cancer/skincancer/index>
29. ROSADO, C., TOKUNAGA, V. K., SAUCE, R., et al. Another Reason for Using Caffeine in Dermocosmetics: Sunscreen Adjuvant. *Frontiers in Physiology* [online]. 2019, 10, s. 1–7. [cit. 2020-04-08]. DOI: 10.3389/fphys.2019.00519. ISSN 1664-042X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.00519/full>
30. BELAY, Abebe, Kassahun TURE, Mesfin REDI a Araya ASFAW. Measurement of caffeine in coffee beans with UV/vis spectrometer. *Food Chemistry* [online]. 2008, 108(1), s. 312. [cit. 2020-05-13]. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.10.024. ISSN 03088146. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814607010308>.
31. TEAIMA, M. H., ABDELHALIM, S. A., EL-NABARAWI, M. A., ATTIA, D. A., HELAL, D. A. Non-ionic surfactant based vesicular drug delivery system for topical delivery of caffeine for treatment of cellulite: design, formulation, characterization, histological anti-cellulite activity, and pharmacokinetic evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2017, 44(1), s. 158. [cit. 2020-04-27]. DOI: 10.1080/03639045.2017.1386206. ISSN 0363-9045. Dostupné z:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2017.1386206>
32. PIRES-DE-CAMPOS, M. S. M., LEONARDI, G. R., CHORILLI, M., SPADARI-BRATFISCH, R. C., POLACOW, M. L. O., GRASSI-KASSISSE, D. M. The effect of topical caffeine on the morphology of swine hypodermis as measured by ultrasound. *Journal of Cosmetic Dermatology* [online]. 2008, 7(3), s. 232–236. [cit. 2019-12-09]. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2008.00397.x. ISSN 14732130. Dostupné z:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1473-2165.2008.00397.x>
33. VELASCO, M. V. R., TANO, C. T. N., MACHADO-SANTELLI, G. M., CONSIGLIERI, V. O., KANEKO, T. M., BABY, A. R. Effects of caffeine and siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue: histological evaluation. *Journal of Cosmetic Dermatology* [online]. 2008, 7(1), s. 23–29. [cit. 2019-

- 12-09]. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2008.00357.x. ISSN 1473-2130. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1473-2165.2008.00357.x>
34. DERMACOL PRAGUE. *Slimming and Reshaping body gel Slim my body* [online]. s. 1. [cit. 2020-05-15]. Dostupné z: <https://www.dermacol.cz/produkt/slimming-and-reshaping-body-gel-slim-my-body/>
35. BUSSOLETTI C., MASTROPIETRO F., TOLAINI M. V., CELLENO L. Use of a Cosmetic Caffeine Lotion in the Treatment of Male Androgenetic Alopecia. *Journal of Applied Cosmetology* [online]. 2011, str. 167–172. [cit. 2020-05-18].
36. LÉKÁRNA.CZ. *Alpecin Kofeinový šampon C1 250 ml* [online]. s. 1. [cit. 2020-05-15]. Dostupné z: <https://www.lekarna.cz/alpecin-hair-energizer-coffein-shampoo-c1-250ml/#vice-informaci>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AA	Androgenní alopecie
cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát
CNS	Centrální nervová soustava
DCM	Dichlormethan
DHT	5- α -dihydrotestosteron
EA	Ethylacetát
FOITS	Rychlá optická <i>in vivo</i> topometrie lidské kůže
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
RNS	Reaktivní druhy dusíku
ROS	Reaktivní druhy kyslíku
SAC	Siloxantriol alginát kofein
SPF	Sluneční ochranný faktor
TEWL	Transepidermální ztráta vody
UV záření	Ultrafialové záření

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1	Strukturní vzorec kofeinu	13
Obr. 2	Deriváty xantinu	14
Obr. 3	Kofeinové krystaly [7, s. 226]	15
Obr. 4	Květy a plody <i>C. arabica</i> [9, s. 1]	17
Obr. 5	Vzhled nepražených kávových zrn [7, s. 238].....	22
Obr. 6	Vrásky před a po aplikaci nočního krému [27, s. 231].....	37
Obr. 7	UV spektrum kofeinu ve vodě [30, s. 312].....	39
Obr. 8	Zeštíhlující gel značky Dermacol obsahující kofein [34, s. 1]	40
Obr. 9	Kofeinový šampon Alpecin [36, s. 1].....	41

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 Obsah kofeinu v jednotlivých kávách [2, s. 1 094]	18
--	----