

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ
ÚSTAV CHEMIE POTRAVIN A BIOTECHNOLOGIÍ

FACULTY OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF FOOD SCIENCE AND BIOTECHNOLOGY

TRANSPORTNÍ SYSTÉMY VYUŽÍVANÉ V KOSMETICKÝCH
PŘÍPRAVCÍCH

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

JITKA ŠKOPOVÁ

BRNO 2008



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA CHEMICKÁ

ÚSTAV CHEMIE POTRAVIN A BIOTECHNOLOGIÍ

FACULTY OF CHEMISTRY

INSTITUTE OF FOOD SCIENCE AND BIOTECHNOLOGY

TRANSPORTNÍ SYSTÉMY VYUŽÍVANÉ V KOSMETICKÝCH PŘÍPRAVCÍCH

TRANSPORT SYSTEMS USED IN COSMETICS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

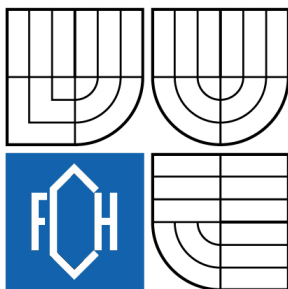
JITKA ŠKOPOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. JANA ZEMANOVÁ, Ph.D.

BRNO 2008



Vysoké učení technické v Brně
Fakulta chemická
Purkyňova 464/118, 61200 Brno 12

Zadání bakalářské práce

Číslo bakalářské práce	FCH-BAK0078/2006	Akademický rok: 2007/2008
Ústav	Ústav chemie potravin a biotechnologií	
Student(ka)	Škopová Jitka	
Studijní program	Chemie a technologie potravin (B2901)	
Studijní obor	Potravinářská chemie (2901R021)	
Vedoucí bakalářské práce	Ing. Jana Zemanová, Ph.D.	
Konzultanti bakalářské práce		

Název bakalářské práce:

Transportní systémy využívané v kosmetických přípravcích

Zadání bakalářské práce:

Vypracování literární rešerše na dané téma:

1. přehled používaných transportních systémů v kosmetických přípravcích
2. principy jejich účinku
3. možnosti jejich využití

Termín odevzdání bakalářské práce: 31.7.2007

Bakalářská práce se odevzdává ve třech exemplářích na sekretariát ústavu a v elektronické formě vedoucímu bakalářské práce. Toto zadání je přílohou bakalářské práce.

Jitka Škopová
student(ka)

Ing. Jana Zemanová, Ph.D.
Vedoucí práce

Ředitel ústavu

V Brně, dne 1.9.2006

doc. Ing. Jaromír Havlica, CSc.
Děkan fakulty

ABSTRAKT

Mezi transportní systémy v kosmetických přípravcích patří liposomy, tekuté krystaly a také vybrané sloučeniny, které za daných podmínek transport aktivních látek urychlují, tzv. akceleranty transdermální penetrace.

Liposomy jsou využívány topicky (tzn. přímo na místo působení v povrchových strukturách organismu) v dermatologických a kosmetických přípravcích, usnadňují penetraci aktivních látek do hlubších vrstev kůže a umožňují jejich výraznější terapeutické působení.

Některé z vlastností tekutých krystalů jsou podobné vlastnostem živých organismů. Podobně jako živé buňky jsou citlivé na světlo, zvuk, teplo, mechanické namáhání a chemické změny. A opačně, někteří vědci označují živé buňky za tekuté krystaly. Díky této podobnosti se tekuté krystaly vyznačují vynikající schopností penetrovat přes pokožku, která je porovnatelná snad jen s liposomy.

Akceleranty transdermální penetrace neboli urychlovače pronikání kůží jsou látky, které mění strukturu pokožky, resp. kůže tak, aby byla propustnější pro další látky. Transdermální průnik aktivních látek je důležitou součástí lékařských výzkumů. Jejich výsledky jsou však aplikovány i v jiných oborech, jako je například kosmetický průmysl. Z hlediska chemické struktury těchto látek se jedná o skupinu velmi různorodou a objasňování mechanismů jejich působení je zatím spíše v počátcích.

ABSTRACT

Between transport systems in cosmetics belong liposomes, liquid crystals and also chosen substances, which speed under given conditions a transport of active compounds, so-called accelerators of trans-dermal penetration.

Liposomes are used topically (i.e. directly onto the place of their action in surface structures of organism) in dermatological and cosmetic preparations, they facilitate the penetration of active substances into the deeper layers of the skin and make possible their more expressive treatment.

Some properties of liquid crystals are similar to the properties of live organisms. Analogous to the vital cells are they sensitive to light, sound, warm, mechanical straining and chemical changes. And by contraries, some scientists mark vital cells as liquid crystals. Thanks to this similarity are liquid crystals characterized by their excellent ability to penetrate by the skin, which is probably comparable only with liposomes.

Accelerators of trans-dermal penetration otherwise accelerators of penetration by the skin are substances, which change structure of the skin or derma to be more permeable for other compounds. The trans-dermal penetration of active substances is an important part of medical researches. Those results are however applied also in other branches as for example is cosmetic industry. From the point of view of the chemical texture of these materials form they a very heterogeneous group and an elucidating of mechanisms of their incidence is so far rather in beginnings.

KLÍČOVÁ SLOVA

Transportní systémy, liposomy, tekuté krystaly, akceleranty transdermální penetrace.

KEYWORDS

Transport systems, liposomes, liquid crystals, accelerators of trans-dermal penetration.

ŠKOPOVÁ, J. *Transportní systémy využívané v kosmetických přípravcích*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2008. 39 s. Vedoucí bakalářské práce Ing. Jana Zemanová, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citovala. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....
podpis studentky

*Poděkování:
Touto cestou bych ráda poděkovala
vedoucí mé bakalářské práce Ing. Janě
Zemanové, Ph.D. za trpělivost a účinnou
pomoc při řešení této práce.*

OSNOVA

1. ÚVOD	7
2. SOUČASNÝ STAV ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY.....	8
2.1 Liposomy	8
2.1.1 Charakteristika liposomů	9
2.1.2 Struktura liposomů	9
2.1.2.1 Fosfatidylcholin.....	13
2.1.3 Fyzikální a chemické vlastnosti liposomů	14
2.1.4 Stabilita liposomů.....	15
2.1.5 Rozdělení liposomů	15
2.1.5.1 Dělení liposomů podle morfologie.....	15
2.1.5.2 Dělení liposomů podle náboje.....	18
2.1.5.3 Dělení liposomů podle funkce.....	20
2.1.6 Metody přípravy liposomů	21
2.1.6.1 Metoda hydratace suchého fosfolipidového filmu	21
2.1.6.2 Metoda proliposom – liposom	22
2.1.6.3 Extruze přes membránové filtry.....	22
2.1.6.4 Sonikace.....	22
2.1.6.5 Vysokotlaká homogenizace – French press	22
2.1.6.6 Detergentová metoda.....	23
2.1.6.7 Fluorescenční značení liposomů	23
2.1.7 Využití liposomů	23
2.2 Tekuté krystaly	27
2.2.2 Charakteristika tekutých krystalů	27
2.2.3 Struktura tekutých krystalů.....	27
2.2.3 Rozdělení tekutých krystalů.....	28
2.2.3.1 Dělení tekutých krystalů podle vzniku krystalické fáze	28
2.2.3.2 Dělení tekutých krystalů podle stupně uspořádání	28
2.2.4 Vlastnosti tekutých krystalů.....	30
2.2.5 Využití tekutých krystalů	30
2.3 Akceleranty transdermální penetrace	32
2.3.1 Požadavky na ideální akceleranty	32
2.3.2 Základní strukturální typy akcelerantů.....	32
2.3.2.1 Alkoholy.....	33
2.3.2.2 Mastné kyseliny a estery.....	33
2.3.2.3 Aminokyseliny, mastné aminy	33
2.3.2.4 Acyklické amidy a močovina.....	33
2.3.2.5 Terpeny a terpenoidy.....	34
3. DISKUSE.....	35
4. ZÁVĚR	36
5. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ	37
6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	39

1. ÚVOD

Objevit vlastní krásu znamená získat kouzlo osobnosti. Mnozí lidé si již uvědomují, jak je péče o vlastní vzhled a zdraví důležitá. A proto jsou v dnešní době kosmetické přípravky již nenahraditelnou součástí běžného života každého z nás.

Kosmetické produkty obsahují celou řadu biologicky aktivních látek, které mají blahodárny vliv na pokožku. Většina z nich se dnes již vyrábí synteticky, ale stále existují látky, které nacházíme už od pradávna pouze v přírodě. Jsou to například vitamíny, minerály, rostlinné oleje nebo jejich extrakty, které se podílejí na regeneraci, hydrataci a zpevnění pokožky, jsou důležitou součástí mnoha kosmetických přípravků.

Aktivní látky samy o sobě však ve většině případů nepronikají přes kůži vůbec nebo jen pomalu či nepravidelně, což je způsobeno zejména jejich nedostatečnou lipofilitou. Jen jejich velmi omezený počet penetruje v dostatečné míře. V kosmetických přípravcích jsou proto používány systémy, které aktivní látky přenášejí (liposomy, tekuté krystaly), a nebo jejich pronikání kůží urychlují a činí jej pravidelným (akceleranty transdermální penetrace).

Cílem práce bylo vypracování literární rešerše zaměřené na přehled používaných transportních systémů v kosmetických přípravcích, principy jejich účinků a možnosti jejich využití.

2. SOUČASNÝ STAV ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY

2.1 Liposomy

Název „liposom“ pochází z řečtiny (v překladu znamená *lipós* – tuk, *ozóm* – kulovitá mikročástice). Vlastní název liposomy pochází od G. Weismanna, který takto pojmenoval fosfolipidové vesikuly.

Liposomy byly objeveny roku 1961 v Pasteurově ústavu ve Francii, zkoumaly se ve více oborech jako například ve farmacii, biologii, medicíně a od poloviny 70. let 20. století i v oblasti kosmetiky.^{1,2,3,4,5}

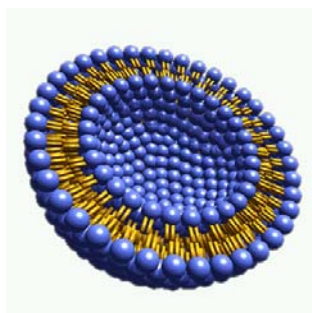
Jejich strukturu a vlastnosti již v roce 1965 poprvé popsal A. D. Bangham z univerzity Cambridge, který chtěl liposomy použít jako modely ke zkoumání biologických membrán, ale brzy poté byla zahájena výzkumná práce s cílem vyvinout dermatika (léky používané na pokožku), která by liposomy obsahovala. Takto vyvinutá dermatika na bázi liposomů však nezaznamenala příliš významný skok ve svém hodnocení, byla posuzována spíše negativně, proto se v této době liposomy využívaly spíše na trhu kosmetickém.⁶

Příčiny malého uplatnění liposomů v praxi byly několikeré. Vedle technologické náročnosti a nízké stability původních přípravků nebyl k dispozici v dostatečném množství pro výrobu čistý *fosfatidylcholin*, ze kterého se liposomální preparáty od počátku vyráběly.¹

V druhé polovině 80. let 20. století se pak objevily liposomy jako součást běžných kosmetických přípravků. Tím začala „liposomová éra“ v kosmetice. První takový kosmetický přípravek s liposomy pod názvem „Capture“ vyrobila firma Christian Dior v roce 1987. Výrobek vyvolal doslova nadšení a v té době obchod s liposomy jen kvetl, na trhu se objevila spousta výrobků obsahujících liposomy složené z lecitinu a cholesterolu. Tyto liposomy se používaly na hydrataci a zjemnění pokožky.^{2,5,6}

V posledních letech se objevují liposomy jako transportní systémy pro aktivní látky, které za normálních podmínek do pokožky pronikají jen velmi obtížně. Avšak toho je možno dosáhnout jen tehdy, pokud liposomy splňují určitá kritéria, jako jsou tvar, velikost, flexibilita, složení a počet membrán, z kterých jsou liposomy složeny.⁵

V dnešní době se reklamy na liposomy objevují ve všech médiích, dokonce i řadě laiků jsou známy, i když o jejich struktuře a funkci mají často jen mlhavé představy. A zatímco na začátku byly liposomy obsaženy jen v dražších kosmetických přípravcích, dnes jsou složkami nejrůznějších přípravků na pleť, ale i tělových, koupelových či vlasových přípravků.⁶



Obr. 1: Liposom⁴

2. 1. 1 Charakteristika liposomů

Liposomy jsou mikroskopické drobné váčky kulového tvaru, které mohou dopravovat účinné látky k místu určení průnikem (tzv. penetrací) nebo vstřebáváním do pokožky (nikoli přes zažívací trakt nebo injekcí).^{2,3,4}

Od prvních liposomů, které byly přidávány do kosmetických přípravků, se předpokládalo, že se dostanou do prostoru mezi buňky a na povrch buněk. Podle této teorie nativní kolagen nebo elastin, obsažený v liposomech, měl nahradit odumřelá degenerovaná vlákna kolagenu a elastinu, která již ve stárnoucí pokožce nebyla schopna zadržovat vodu. Měl tedy mít hydratační účinek, vyhlazovat a zjemňovat pokožku. Následné výzkumy bohužel ukázaly, že se tyto liposomy ve skutečnosti rozpadají již v rohové vrstvě pokožky (*Stratum corneum*), kde způsobují zkapalnění lipidů a pokožka se stává prostupnější.^{3,6}

Nesporné je, že liposomy mohou způsobit zlepšení penetrace (pronikání) kosmetických a medicínských účinných látek.⁶

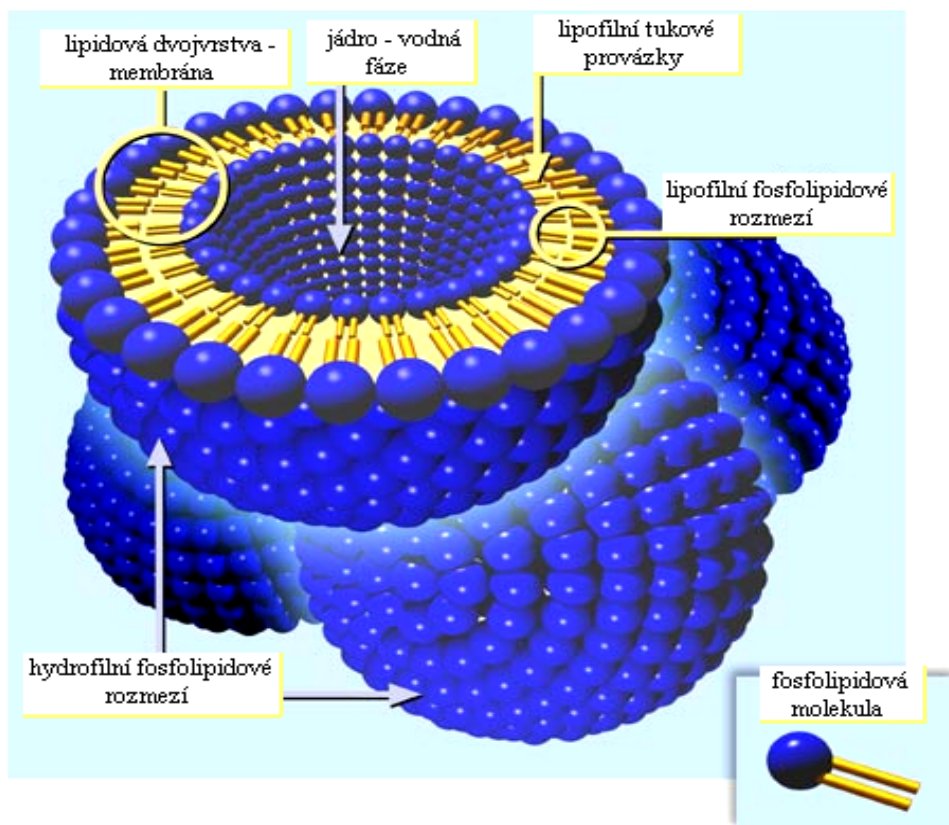
Liposomy jsou tedy v kosmetickém průmyslu využívány jako přenosové systémy, které jsou schopny přenášet aktivní látky do hlubších vrstev pokožky. Jedná se o aktivní látky, které by samostatně nemohly do těchto vrstev proniknout, a které se pomocí liposomů lépe dopravují na místo, pro které byly určeny. Mezi aktivní látky využívající této vlastnosti liposomů patří například aminokyseliny.^{7,8}

Kromě toho, že liposomy patří mezi účinné transportní systémy, jsou také dobrými stabilizátory aktivních látek a zároveň mají i zvlhčovací vlastnosti.^{4,7}

V kosmetice se uplatňují nejvíce liposomy o průměru 80 nm - 300 nm, jsou tedy přibližně 200krát menší než buňka. Díky těmto nanorozměrům se nazývají například *nanosomy*, *nanocapy*, anebo podle složení a komerčního zaměření *fytosomy*, *dermasomy*, *orisomy*, *rovisomy* a jiné. Vypadají jako drobné opouzdřené kapsle, jejichž obal tvoří dvojvrstva přírodních nebo syntetických fosfolipidů (z vaječného žloutku, sojových bobů a podobně), posilněná cholesterolem, která je podobná membráně kožní buňky člověka. Proto těmto velmi malým kulovitým částicám nedělá větší problémy překonat přirozené kožní bariéry a proniknout až do vnitřních vrstev kůže, kam se jinak kosmetické suroviny obvykle nedostanou. V ideálním případě se obal kapsle rozpadne až v biologicky významných vrstvách kůže a z dutiny kapsle se uvolní účinné látky.^{4,5}

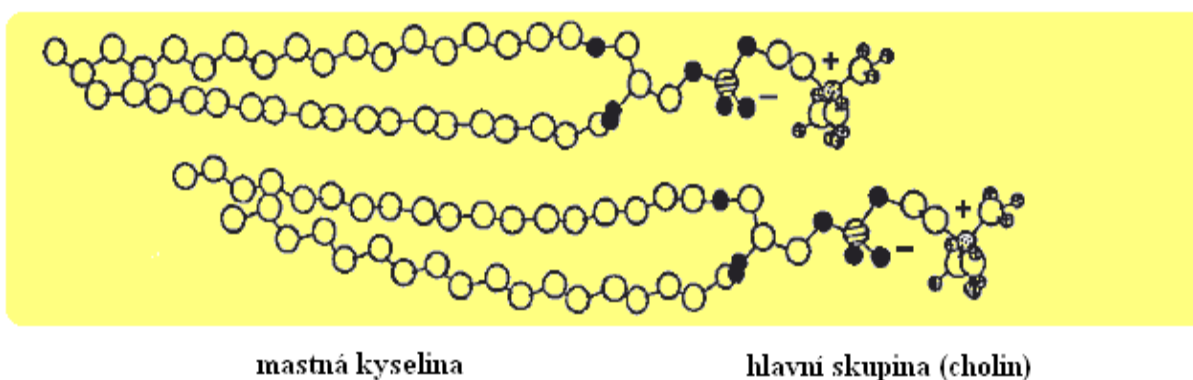
2. 1. 2 Struktura liposomů

Liposomy jsou velmi malé kulovité útvary o průměru od 15 do 5000 nm, což jsou útvary výrazně menší než útvary v obvyklých emulzích. Skládají se z látek, které mají jak lipofilní, tak i hydrofilní charakter (**obr. 2**). Molekuly, mající oboje vlastnosti, se nazývají amfifilní. Tyto molekuly se uspořádávají do dvojité vrstvy, kde mají své lipofilní konce nasměrovány dovnitř a hydrofilní konce ven, takže vytváří takovou membránu, uvnitř které mohou být právě přenášeny látky, mající charakter lipidů anebo jsou v tucích rozpustné.⁶



Obr. 2: Liposom – model v příčném řezu⁹

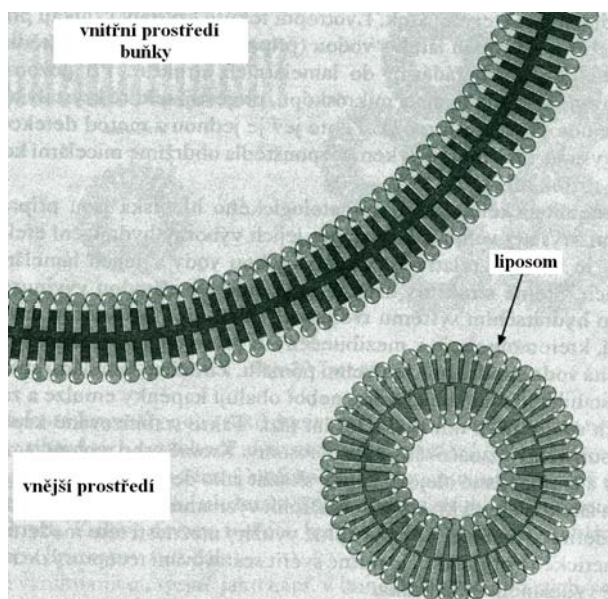
Tyto duté mikroskopické váčky jsou složeny z jedné nebo více lipidových dvojvrstev obklopujících jádro (vodná fáze).^{2, 4} Podobně jako dvojvrstva tvořící buněčnou membránu je i dvojvrstva liposomu složena především z lecitinu, který se získává ze sojových bobů. Tyto čisté rostlinné liposomy jsou schopny pronikat velmi hluboko do pokožky, protože mají podobnou strukturu. Pojem lecitin v kosmetologii je směsí rozdílných fosfolipidů, olejů a přírodních lipofilních látek (např. *fosfatidylcholin*), které mohou být rozděleny do hlavních skupin (hydrofilní část) a do řetězců mastných kyselin (lipofilní část) (**obr. 3**), které jsou spojeny esterovou vazbou.^{4, 10}



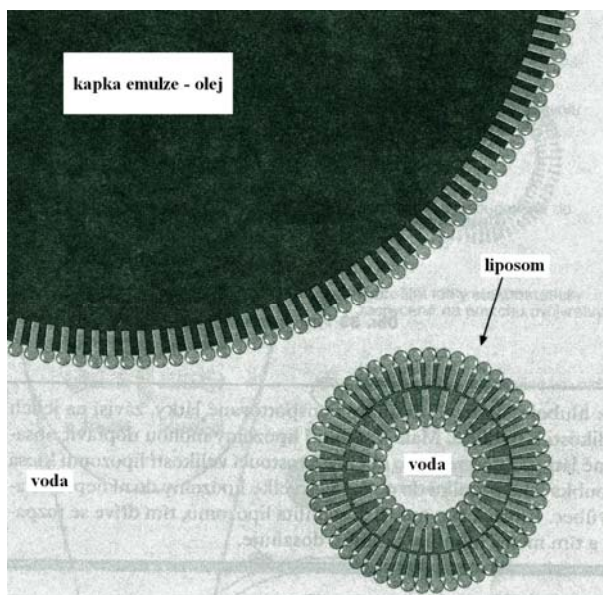
Obr. 3: Složení fosfolipidů⁴

Ve speciálních případech se na jejich tvorbě účastní i jiné látky, ale v kosmetické praxi se používají převážně výše uvedené suroviny. Velmi důležitá je přitom právě ona podobnost mezi lipidovou dvojrystvou liposomu a dvojrystvou tvořící buněčnou membránu (*obr. 4*).

Liposom má ve své nejjednodušší podobě vnitřní část tvořenou vodní fází a povrch má hydrofilní. To je důležitý funkční rozdíl mezi liposomem a emulzí, respektive kapičkou emulgované látky. Ta je pokryta vrstvou tenzidu tak, že ven směřují konce opačné rozpustnosti, než má její obsah. Kapička olejové fáze má povrch hydrofilní a kapička vodné fáze má povrch lipofilní (*obr. 5*).²



Obr. 4: Srovnání buněčné membrány a liposomu²


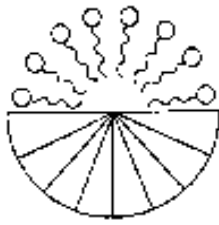

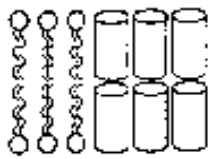

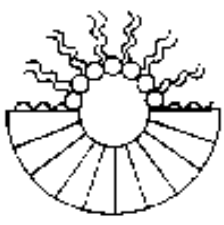


Obr. 5: Porovnání kapičky emulze a liposomu²

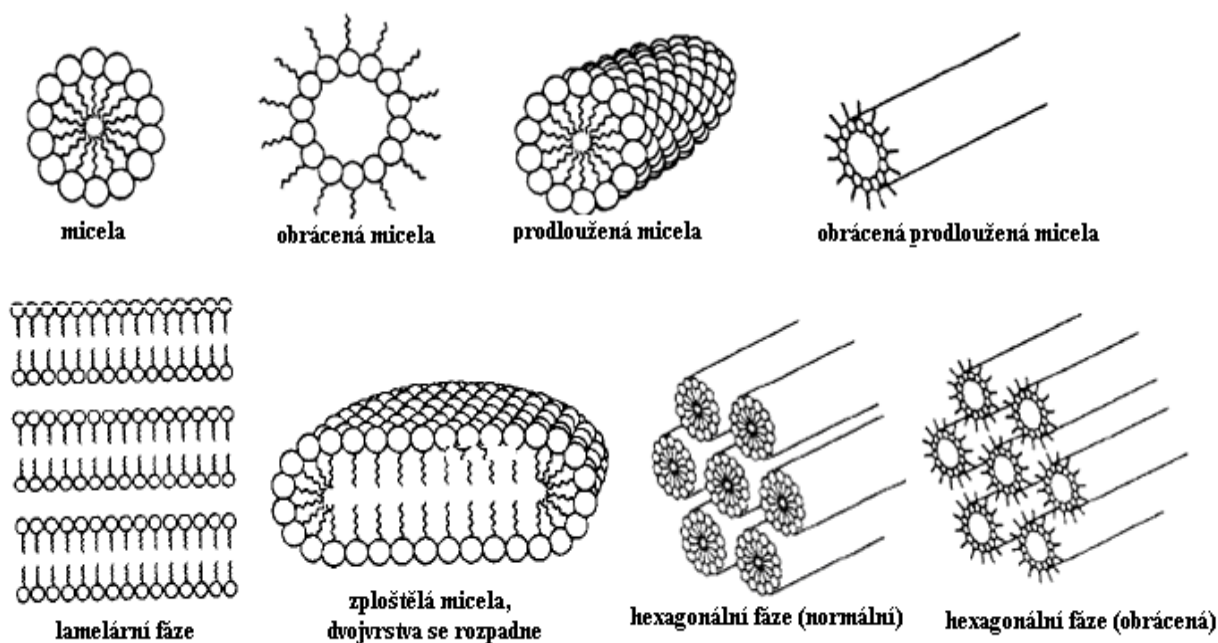
Liposomy jsou koloidní vesikulární částice složené ze samouzavírajících se amfifilních molekul. Amfifilní molekula je tvořena dvěma částmi s různou rozpustností. Jedna část je hydrofobní – nepolární řetězec, druhá část je hydrofilní polární hlavice. K samouzavírání dochází ve vodném roztoku. Příkladem amfifilních molekul jsou mýdla, detergenty a polární lipidy (lecitiny a kefaliny). Tyto molekuly se ve vodném prostředí mohou vyskytovat v několika různých fázích (*tab. 1*). Jednořetězcové molekuly tvoří micely – malé kulovité struktury, které mají na povrchu polární hlavice, a uvnitř jsou skryté nepolární řetězce.

Dvouřetězcové lipidy vytváří lipidové dvojrystvy. Tyto dvojrystvy se ve vodném roztoku samouzavírají do sférických struktur – lipidových váčků – liposomů.¹¹

Tab. 1: Závislost struktury micel na tvaru amfifilní molekuly. Struktura těchto systémů závisí na geometrických vlastnostech amfifilní molekuly. Pokud je polární konec větší než nepolární, molekuly mají tendenci tvořit částici s velkým poloměrem ohybu. Pokud mají lipidy poměrně malé polární konce tvoří inverzní struktury.¹¹

Druhy	Tvar	Organizace	Fáze
Mýdla Detergenty Lysofosfolipidy	 převrácený kužel	 micely	isotropní hexagonální 1
Fosfatidylcholin Fosfatidylserin Fosfatidylinositol Sfingomyelin Dicetylfosfát DODAC	 válec	 dvojvrstva	lamelární (krychlová)
Fosfatidyletanolamin Fosfatidové kyseliny Cholesterol Kardiolipin Lipid A	 kužel	 obrácené micely	hexagonální 2

Kromě tvaru molekuly lipidu ovlivňuje konečnou strukturu vznikajících částic teplota, koncentrace a iontová síla. Při vysokých koncentracích mají amfifilní molekuly tendenci ke tvorbě fáze tekutého krystalu. Nejčastěji vznikající tekutou krystalickou fází je lamelární fáze, méně často hexagonální a krychlová fáze (*obr. 6*). Tyto makroskopické fáze mohou být při naředění dispergovány na koloidní částice (liposomy, hexasomy, kubosomy).¹¹



Obr. 6: Možné struktury lipidů vznikající ve vodném prostředí¹¹

Ke skupině liposomů, k takzvaným lipidovým tělesům, patří také cerasomy (ceramidy), sfingosomy (sfingolipidy), nanosomy (fosfolipidy), niosomy (neionogenní surfaktanty) a další tělesa, která prokazují individuální charakteristiky podle jejich rozdílných lipidů.^{4, 12}

2. 1. 2. 1 Fosfatidylcholin

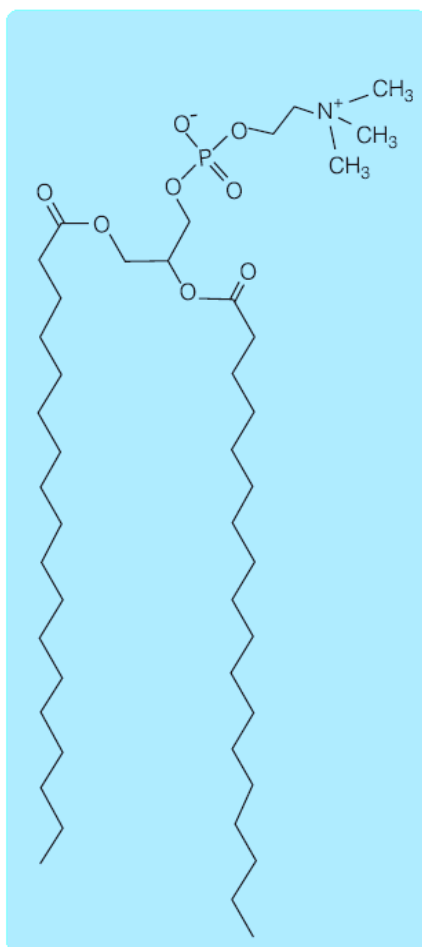
Nejčastěji používanou surovinou pro výrobu liposomů je fosfatidylcholin. Je též označován jako **lecitin** či **PtdCho** (INCI: *phosphatidylcholine*). Je to tělu vlastní látka se specifickými fyzikálními a chemickými vlastnostmi, která je hlavní složkou přirozených buněčných membrán. Patří mezi polární lipidy, po chemické stránce se jedná o fosfolipid (*1,2-diacyl-sn-glycero-3-fosfocholin*).¹ Jeho strukturní vzorec je uveden na **obr. 7**.

Fosfatidylcholin je v chemii a biochemii označován synonymem lecitin. V komerčním využití má však termín lecitin poněkud odlišný, širší význam. V přípravcích pro nutritivní (výživné) účely se jako lecitiny označují přírodní směsi neutrálních a polárních lipidů získávané především z rostlinných zdrojů (sója, slunečnice), ale též ze zdrojů živočišných (vaječný žloutek) nebo mikrobiálních.¹

Hlavními zdroji fosfatidylcholinu (lecitinu) jsou od počátku především sójové boby (INCI: *soya lecithin*), žloutky slepičích vajec (INCI: *ovolecithin*), slunečnice a řepka. Sója obsahuje 20-22 % fosfatidylcholinu a vaječný žloutek 68-72 %. Sójový lecitin obsahuje významně více nenasycených mastných kyselin (56-60 % kyseliny linolenové, 6-9 % kyseliny α -linolenové) než vaječný lecitin (15-18 % kyseliny linolenové, do 1 % kyseliny α -linolenové). Zastoupení fosfatidylcholinu v komerčních přípravcích se pohybuje mezi 20-90 %, nejčastěji však činí 20 %. Jako součást topických přípravků má fosfatidylcholin protizánětlivé účinky a zlepšuje vlastnosti léčiv a jejich účinnost tím, že usnadňuje penetraci do hlubších vrstev kůže.¹

Zhruba od poloviny 80. let 20. st. byl dostupný hydrogenovaný fosfatidylcholin, a od roku 1990 i synteticky připravený fosfatidylcholin, ovšem pro vysokou cenu stále v omezeném

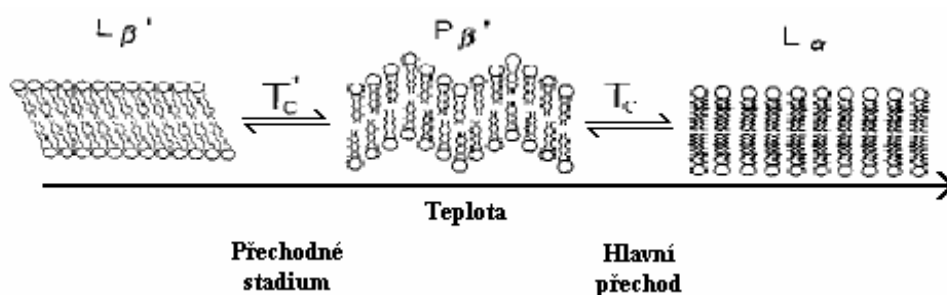
množství. Ostatně cena fosfatidylcholinu jako základní suroviny pro výrobu liposomálních forem je dodnes do jisté míry limitujícím faktorem jejich širšího uplatnění.¹



Obr. 7: Chemická struktura fosfatidylcholinu¹

2. 1. 3 Fyzikální a chemické vlastnosti liposomů

Složení liposomální membrány určuje povrchové a membránové vlastnosti liposomů včetně náboje, sterického uspořádání a fluidity membrány. Tato vlastnost fosfolipidové dvojvrstvy je charakteristická fázovým přechodem z uspořádaného pevného stavu do stavu tekutého krystalu při teplotě T_c – teplota fázového přechodu. T_c závisí na délce a stupni saturace uhlovodíkového řetězce (**obr. 8**).¹¹



Obr. 8: $L_{\beta'}$ - fáze těsného uspořádání gelu, $P_{\beta'}$ - přechodový stav, L_{α} - struktura kapalného krystalu¹¹

Fosfolipidy jsou ve vodě téměř nerozpustné. Jejich rozpustnost ve vodném prostředí vyjadřuje kritická micelární koncentrace (*critical micelle concentration - CMC*). CMC je koncentrace, při níž se v pravém roztoku micelárního koloidu začínají tvořit micely. Hodnota CMC fosfolipidů je v rozmezí 10^{-8} - 10^{-9} mol.dm⁻³. Pod touto koncentrací je micelární koloid v systému pouze ve formě solvatovaných monomerních molekul, nad ní všechny přidávané molekuly asociují do micel.¹³

Kritická micelární koncentrace závisí:¹³

- *Na délce a struktuře uhlovodíkového řetězce* - hodnota CMC s rostoucí délkou uhlovodíkového řetězce klesá. V homologické řadě může záviset CMC na počtu uhlíků.
- *Na vlastnostech hydrofilní skupiny* - vliv hydrofilní skupiny na CMC je dán její povahou a zejména nábojem.
- *Na přítomnosti dalších látek v roztoku* - např. jednoduché anorganické elektrolyty hodnotu CMC snižují.
- *Na teplotě a tlaku* - s rostoucí teplotou se hodnota CMC může zvyšovat i snižovat. Vliv tlaku na CMC je poměrně malý.

2. 1. 4 Stabilita liposomů

Stabilitu liposomů můžeme posuzovat z hlediska *chemického, fyzikálního a biologického*.^{11, 14}

Chemická stabilita liposomů se týká oxidace mastných kyselin a hydrolýzy esterových vazeb. Těmto nežádoucím procesům lze zabránit dodržением určitých zásad a podmínek při tvorbě a skladování liposomálních preparátů (např. vhodná teplota, pH, použití čistých surovin a rozpouštědel).

Fyzikální stabilita liposomů je dána jejich fosfolipidovým složením, velikostní morfologií, zeta potenciálem aj. Tyto parametry pak ovlivňují interakce liposomů s buňkami, složkami krevní plazmy a extracelulárními strukturami. Vyšší stability preparátů je možné dosáhnout inkorporací různých látek do membrány (např. cholesterol, povrchově vázané protilátky, přídavek kryoprotektiv – sacharóza).

Biologická stabilita liposomů záleží na přítomnosti látek reagujících s liposomy při jejich aplikaci. Pro *in vivo* aplikaci je tedy velmi důležitý způsob aplikace do organismu. Současně je nutné dbát na to, aby nedošlo k bakteriální kontaminaci, neboť liposomální disperse je vhodným prostředím pro růst mikroorganismů.^{11, 14}

2. 1. 5 Rozdělení liposomů

2. 1. 5. 1 Dělení liposomů podle morfologie

Částice liposomů mohou být různých velikostí. Liposomy o nejmenším průměru jsou tak malé, že dokáží proniknout ochranným buněčným obalem do buňky. Tyto liposomy se však do kosmetických přípravků nepřidávají, protože by v buňkách mohly vyvolat

nežádoucí účinky. Využívají se v lékařském výzkumu. Vesikuly o větším průměru jsou složeny ze dvou nebo tří vrstev (voda, lecitinový obal atd.).³

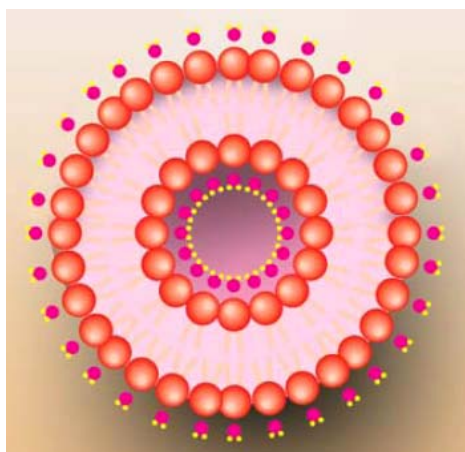
Liposomy lze tedy dělit podle velikosti, struktury a počtu lamel. Podle počtu lamel se dělí na **unilamelární** a **multilamelární**.^{1, 2, 11}

➤ **Unilamelární liposomy** se dále dělí podle velikosti na:

- *Malé unilamelární vesikuly*, označované jako **SUV** (*small unilamellar vesicles*). Jsou to vesikuly tvořené jedinou lipidovou dvojvrstvou, liší se od jiných liposomů vysokým membránovým napětím vyplývajícím ze značného zakřivení membrány (**obr. 9**). Velikost těchto liposomů je závislá na chemickém složení a na podmínkách přípravy. Průměr částic se pohybuje v rozmezí 15-50 nm. Velké zakřivení membrány způsobuje odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti těchto liposomů v porovnání s jinými liposomy.^{1, 11}

U nejmenších vesikul o průměru 23 nm, které se vyrábějí z ovolecitinu, obsahuje vnější vrstva téměř 2krát víc lipidových molekul ve srovnání s vrstvou vnitřní. Vnitřní vodný prostor je pak 4-5krát menší než objem hydratované lipidové dvojvrstvy a možnost inkorporace hydrofilních molekul léčiva do tohoto typu liposomu je omezena malým objemem. Na druhé straně však tyto malé liposomy mohou být pro dobrou orgánovou distribuci výhodné jako nosiče léčiv, jsou totiž schopny unikat z cévního řečiště extravaskulárně přes kapiláry až do okolních tkání.^{1, 11}

Tyto malé vesikuly jsou po fyzikálně-chemické stránce relativně nestabilní pro vysoký stupeň deformace membrán a jejich využití může být omezeno jednak zvýšenou permeabilitou membrány pro hydrofilní molekuly, jednak zvýšenou náchylností k interakcím i fúzi s velkými molekulami.¹



Obr. 9: Schematické znázornění malého unilamelárního liposomu (SUV)¹

- *Velké unilamelární vesikuly*, označované jako **LUV** (*large unilamellar vesicles*). Velikost těchto liposomů se pohybuje kolem 100 nm, lokální zakřivení je tedy menší než u SUV a neovlivňuje tolik fyzikálně-chemické

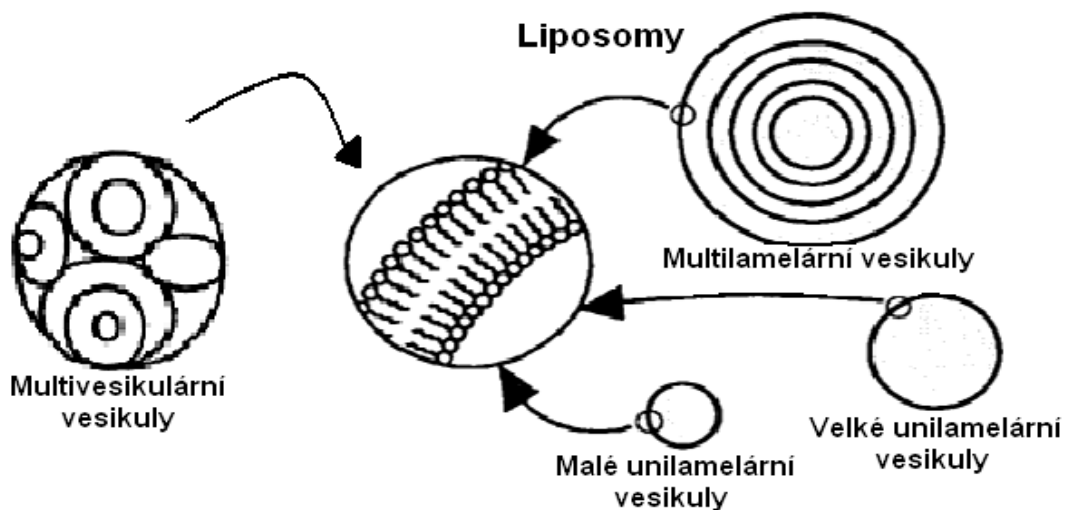
vlastnosti. Tento typ unilamelárních vesikul má vzhledem k většímu průměru nízké membránové napětí a větší stabilitu. LUV mají poměrně vysoký podíl obsahu vody, a jsou proto vhodné jako nosiče hydrofilních léčiv. Při vhodné technologii výroby mohou sloužit i jako modely pro přirozené biologické membrány.^{1,11}

➤ **Multilamelární vesikuly (MLV).** Velikost MLV se pohybuje v rozmezí 100 nm - 20 μm.

Podle počtu a uspořádání lamel se rozlišují:^{1, 2, 11}

- *Oligolamelární vesikuly*, označované jako **OLV** (*oligolamellar large vesicles*). Jsou to vesikuly s několikavrstevnými membránami, u nichž je uvolňování léčiva zpomaleno díky silnější vrstvě lipidů. Pomalejší uvolňování léčiva umožňuje podání vyšších dávek léčiva a prodloužení terapeutického efektu. Vznikají obvykle jako vedlejší produkt při přípravě velkých unilamelárních vezikul.
- *Multilamelární vesikuly*, **MLV** (*multilamellar large vesicles*). Obsahují velký počet lipidových dvojvrstev, které zapříčiňují zpomalené uvolňování enkapsulované hydrofilní aktivní látky.
 - *S koncentricky uspořádanými lamelami.*
 - *S nekoncentricky uspořádanými lamelami.*

➤ **Multivesikulární vesikuly**, označované jako **MVV** (*multivesicular vesicles*). V tomto typu liposomů je v jedné větší vesikule enkapsulováno více menších vesikul. Obsahují tedy několik vesikul o různém počtu lamel. Rovněž tento typ vzniká jako vedlejší produkt při výrobě jiných typů, zejména velkých multilamelárních vesikul.^{1,11}



Obr. 10: Přehled liposomálních částic s různým uspořádáním lamel¹¹

2. 1. 5. 2 Dělení liposomů podle náboje

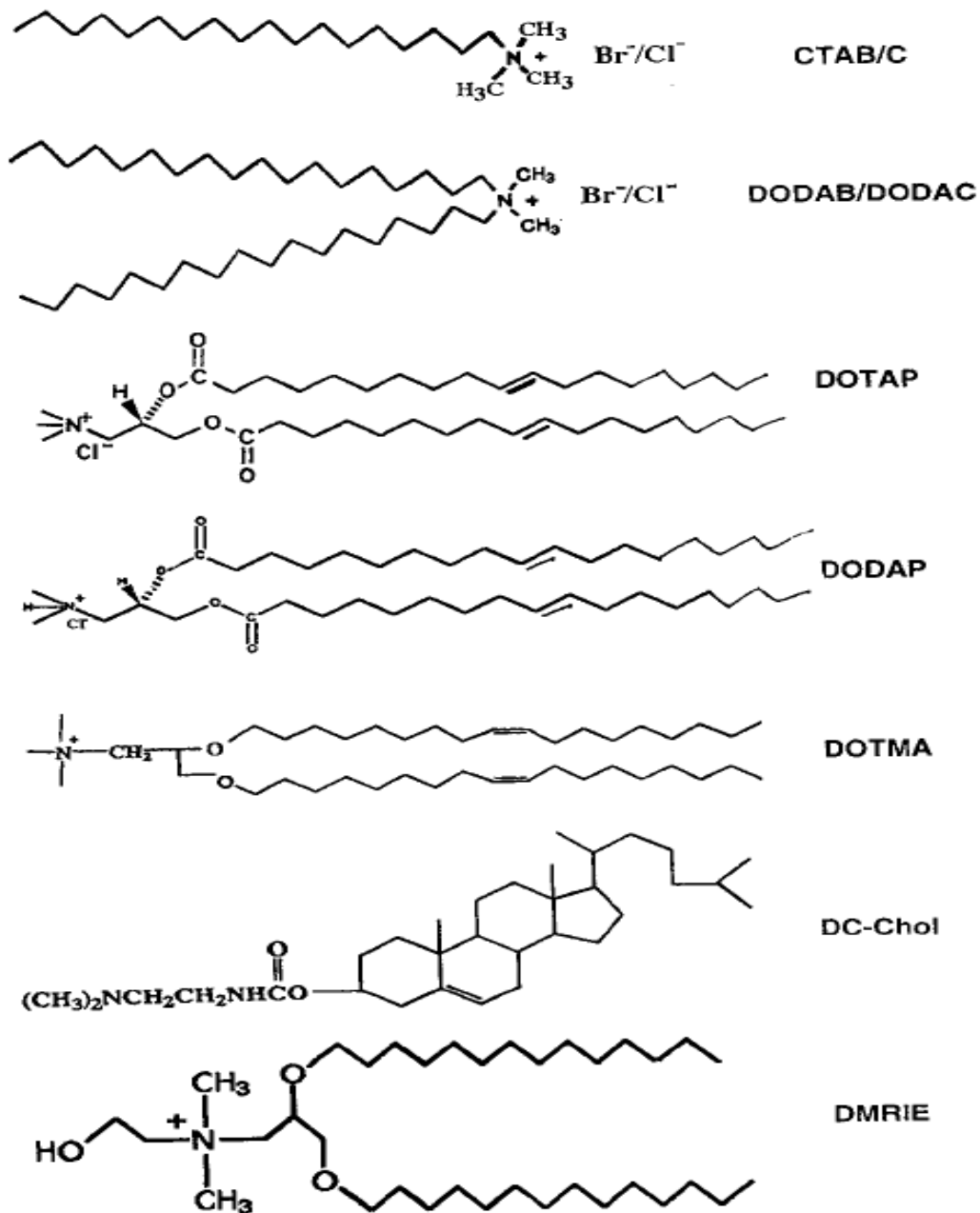
Celkový náboj liposomů je velmi důležitý pro jejich stabilitu. Brání agregaci a zabraňuje změně velikosti liposomálních preparátů v biologickém prostředí. Náboj je dán použitými fosfolipidy, které tvoří nabitě rozhraní. Elektrostatické repulze mezi sousedními vrstvami tak udržují dostatečnou vzdálenost mezi vesikuly a zabraňují jejich shlukování. Za stabilní jsou považovány liposomy, které mají zeta potenciál nad hodnotou +30 mV a pod hodnotou -30 mV.

- **Anionické liposomy** jsou velmi rychle vychytávány cílovými buňkami, snadno uvolňují svůj obsah. Příkladem negativně nabitých přirozených fosfolipidů jsou fosfatidylserin, fosfatidylinositoly, fosfatidylglycerol (*obr. 11*).¹¹



*Obr. 11: Typické záporně nabité fosfolipidy používané pro přípravu liposomů*¹¹

- **Kationické liposomy** - interagují s anionty a zápornými polyelektrolyty. Jednoduché anionty snižují stabilitu liposomů v roztoku, zatímco s polyelektrolyty jako jsou kyselina polyglutamová a DNA se mohou spojit nebo změnit lipidovou fázi. Kationické liposomy jsou nejpoužívanějšími transportními systémy. V přírodě se kladně nabitě lipidy s výjimkou sfingosinu téměř nevyskytují. K velkému rozšíření jejich syntézy došlo v 90. letech 20. st.. Nejvíce používanými jsou dodecyl (C₁₂) a hexadecyl (C₁₆) řetězce. Prvními používanými systémy byly DODAB/DODAC (INCI: *dioctadecyl dimethyl ammonium bromide/chloride*) a DOTAP (INCI: *dioleoyloxy-3-(trimethylammonio) propane*) (*obr. 12*).¹¹

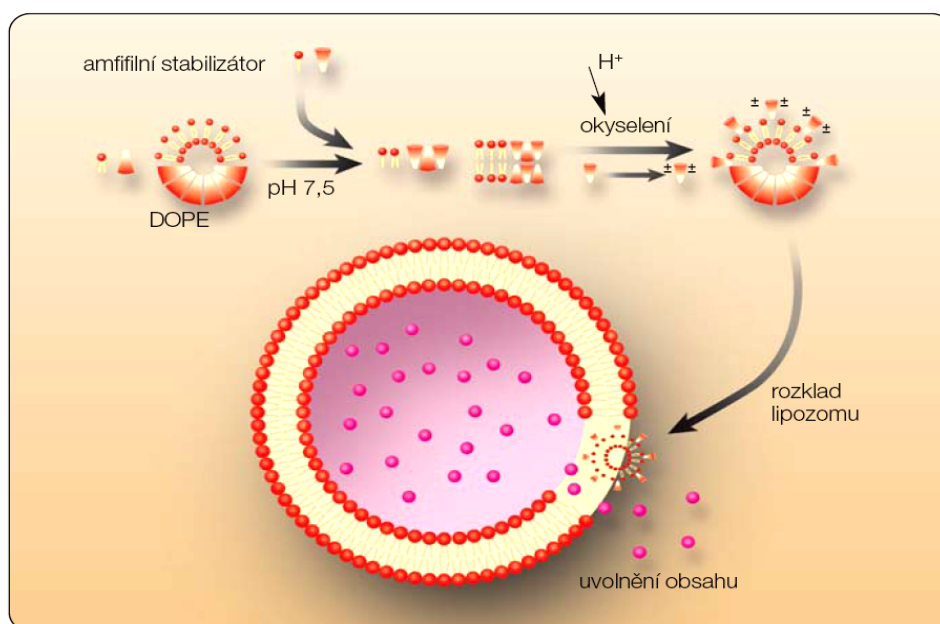


Obr. 12: Příklady kationických lipidů používaných pro přípravu liposomů^{15, 16}

- **Neutrální liposomy** jsou náchylné k agregaci a sedimentaci. Příkladem přirozených neutrálních lipidů je lecitin neboli fosfatidylcholin (*PtdCho*, INCI: *phosphatidylcholine*) (**obr. 7**), sfingomyeliny a fosfatidylethanolamin (*PE*, INCI: *phosphatidylethanolamine*).^{1, 11}

2. 1. 5. 3 Dělení liposomů podle funkce

- **Konvenční liposomy** - jsou charakteristické nespecifickými interakcemi s prostředím a jsou nestabilní v séru.¹¹
- **Stéricky chráněné liposomy** - liposomy stabilní v biologickém prostředí, na svém povrchu mají navázané inertní hydrofilní polymery např. PEG (polyethylenglykol). Pokud jsou tyto liposomy použity do léčiv, mohou dlouhodobě cirkulovat v krevním oběhu.¹¹
- **Cílené liposomy**. Jsou to liposomy, které specificky interagují přes navázané ligandy. Těmito ligandy mohou být při farmaceutické aplikaci monoklonální protilátky, lektiny nebo oligosacharidy.¹¹
- **Polymorfní liposomy** - jsou velmi reaktivní skupinou liposomů, měnící své vlastnosti při interakci s jinými částicemi. Patří sem liposomy citlivé na ionty, teplotu a světlo.
 - **Iontově senzitivní liposomy** - mohou měnit svou strukturu při změně koncentrace iontů.
 - U **pH senzitivních liposomů** dochází při okyselení k fázovému přechodu lamelární - hexagonální fáze, a tím k uvolnění jejich obsahu. Jestliže jsou na povrchu liposomů vázané pH senzitivní polymery nebo jsou společně volné v roztoku, mohou indukovat zvýšenou permeabilitu membrány, liposomální desintegraci nebo fúzi. Nejčastějším lipidem pro tvorbu pH senzitivních liposomů je dioleoylfosfatidylethanolamin (DOPE), který se vyskytuje v lamelární fázi pouze při vyšších hodnotách pH. Tyto liposomy našly uplatnění i jako nosiče v kosmetických přípravcích.^{11, 17}



Obr. 13: Schéma vzniku pH senzitivního liposomu a jeho rozkladu v kyselém prostředí¹⁷

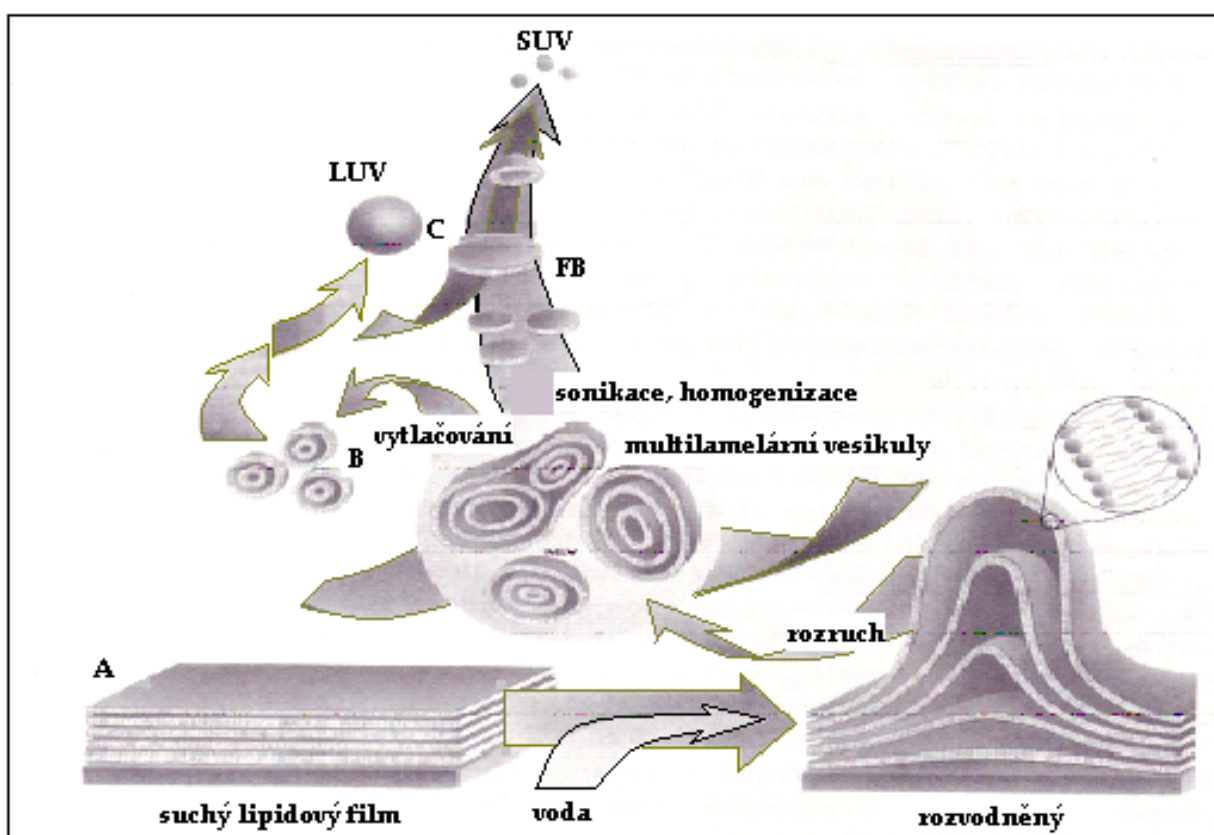
2. 1. 6 Metody přípravy liposomů

Typ zvolené metody významně ovlivňuje druh a velikost vznikajících liposomů a enkapsulační účinnost pro danou látku.¹¹

Mechanismus tvorby liposomů je znázorněn na **obr. 14**.¹¹

Všechny metody používané pro přípravu liposomů je možné shrnout do tří kroků:¹⁸

- 1) příprava lipidní a vodné fáze
- 2) hydratace lipidů vodnou fází
- 3) úpravy primární disperze k dosažení požadované velikosti, struktury a stability liposomů



Obr. 14: Mechanismus tvorby vesikulů. Liposomy se utváří během hydratace suchého fosfolipidového filmu. Myelinové figury se mícháním uzavírají do velkých multilamárních vesikulů, které jsou dalšími postupy (extruze, sonikace nebo homogenizace) upraveny na uniformní populaci menších liposomů.¹¹

2. 1. 6. 1 Metoda hydratace suchého fosfolipidového filmu

Tato metoda je jednou z nejpoužívanějších a nejstarších metod přípravy multilamárních vesikulů. Zvolená, přesně odvážená směs lipidů se rozpustí v organickém rozpouštědle (nejčastěji v předestilovaném a přefiltrovaném chloroformu nebo ve směsi chloroform : methanol) a přenesení se do baňky se zábrusem. Ke směsi lipidů můžeme

také přidat fluorescenčně značený lipid v množství 1-20 %. Takto připravená organická fáze fosfolipidů a chloroformu se připevní na rotační vakuovou odparku. Nastaví se teplota, vakuum a rychlost otáček. Postupným odpařováním organického rozpouštědla se snižuje také vakuum a na dně baňky se utváří tenký fosfolipidový film. Jakmile je z baňky odstraněn všechen chloroform (poznáme čichem), film je za stálého míchání a třepání hydratován vodnou fází. Hydrataci fosfolipidového filmu provádíme vodnou fází nad teplotou fázového přechodu použitých lipidů. Vzniká tak heterogenní směs multilamelárních liposomů, která je dále upravena na homogenní směs liposomů o požadované velikosti.^{11, 18}

2. 1. 6. 2 *Metoda proliposom – liposom*

Další možností pro přípravu liposomů je metoda proliposom – liposom, která je založena na přeměně koncentrované proliposomální směsi obsahující fragmenty lipidů, ethanol a vodu na liposomální disperzi přebytkem vodné fáze. Touto metodou lze připravit multilamelární liposomy vhodné pro enkapsulaci aktivních látek lipofilní i hydrofilní povahy. Je vhodná také pro enkapsulaci látek s různou rozpustností ve vodě a v alkoholu. Tento způsob přípravy liposomů probíhá za striktně kontrolovaných podmínek (teplota, rychlost dávkování aj.) a je také využíván pro přípravu komerčních liposomálních preparátů.¹⁹

2. 1. 6. 3 *Extruze přes membránové filtry*

Pro extruzi se používá zařízení – extrudér a polykarbonátové membránové filtry s definovaným průměrem pórů. Extruzí lze připravit homogenní směs unilamelárních nebo oligolamelárních liposomů s počtem lamel okolo pěti. Velikost a polydisperzita výsledných liposomů závisí na několika faktorech: složení lipidů, velikosti pórů a počtu extruzních cyklů.¹¹

2. 1. 6. 4 *Sonikace*

Sonikace je metoda sloužící k přípravě malých unilamelárních liposomů (SUV). Obecně se uplatňují dvě možnosti sonikace. Tou první je použití sonikační sondy (tato metoda je vhodná pro malé objemy koncentrovaných liposomů). Druhou možností je ozvučení liposomů v sonikační vodní lázni (větší objemy naředěnějších liposomálních dispersí). Disperse velkých multilamelárních liposomů je vystavena působení ultrazvuku po dobu 5 až 10 minut nad T_c (teplotu fázového přechodu). Výsledkem jsou liposomy o poloměru pod 50 nm.^{11, 18}

2. 1. 6. 5 *Vysokotlaká homogenizace – French press*

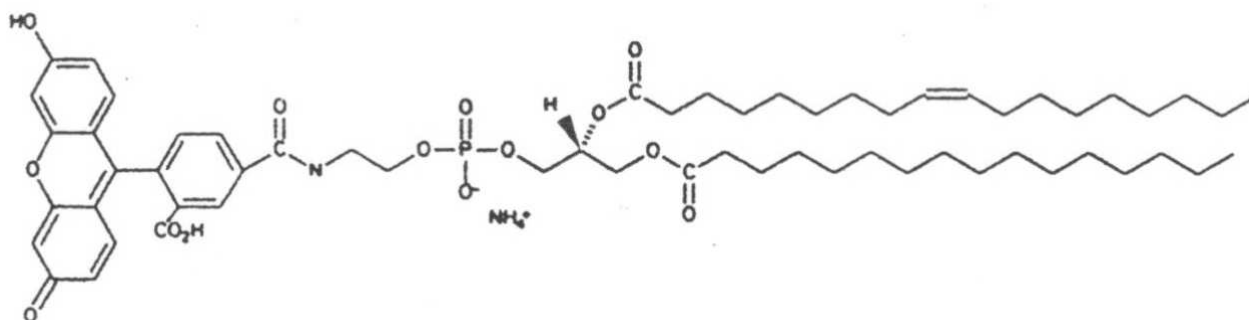
Vysokotlaká homogenizace je jednou z prvních a stále velmi používaných technik sloužící k extruzi velkých liposomů za působení vysokého tlaku. Touto metodou vzniká směs unilamelárních nebo oligolamelárních liposomů o průměru 30-80 nm v závislosti na použitém tlaku. Takto připravené liposomy jsou poměrně stabilní a vhodné pro použití jako nosiče aktivních látek pro *in vitro* a *in vivo* aplikace.^{6, 18}

2. 1. 6. 6 Detergentová metoda

Fosfolipidy jsou převedeny do těsného kontaktu s vodnou fází prostřednictvím detergentu, který se spojuje s fosfolipidovými molekulami a slouží k oddělení hydrofobní části molekuly od vody. Tvar a velikost vznikajících micel závisí na chemické povaze detergentu, koncentraci, použitých lipidech atd. U všech metod vyžadujících detergent pro přípravu liposomů musí být detergent následně z preparátu odstraněn. K tomu se využívá např. dialýza, gelová chromatografie, ultrafiltrace za konstantního objemu, adsorbce na partikulární nosič aj. Přitom dochází ke ztrátám jiných, malých, ve vodě rozpustných molekul. Solubilizace detergentem je obecnou nejlepší metodou pro přípravu liposomů s membránovými proteiny.^{6, 18}

2. 1. 6. 7 Fluorescenční značení liposomů

Při přípravě je možné liposomy fluorescenčně obarvit vhodnou fluorescenční barvou (**obr. 15**). V experimentech se fluorescence využívá ke sledování asociace liposomů s buňkami buď mikroskopicky nebo průtokovou cytometrií.²⁰

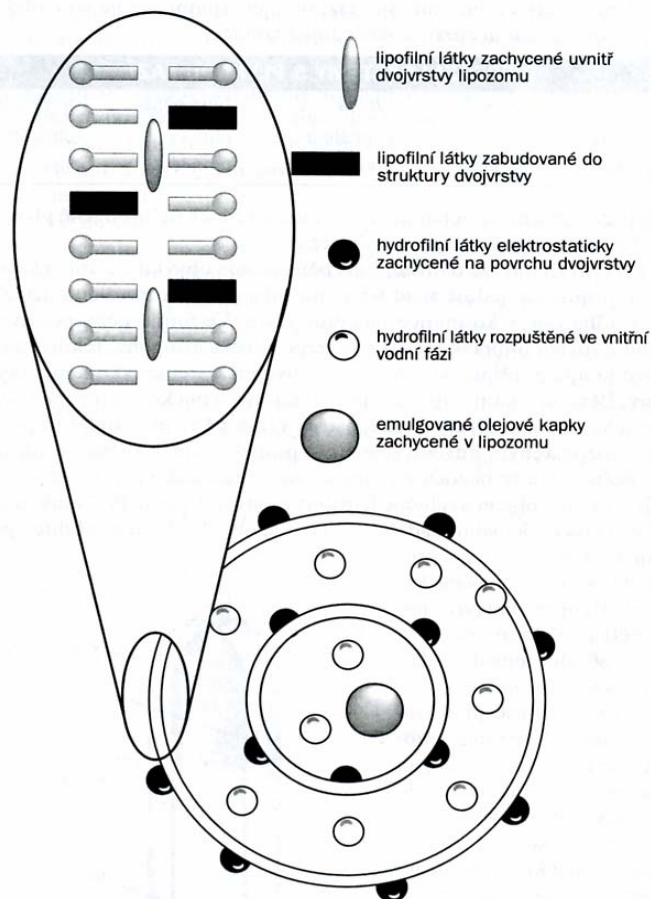


Obr. 15: Fluorescein (*L*- α -phosphatidylethanolamine-*N*-fluorescein)²⁰

2. 1. 7 Využití liposomů

Liposomy díky své biologické podobnosti s biomembránami a možnostmi cílené distribuce enkapsulovaných látek nacházejí uplatnění v široké řadě vědních disciplín jako jsou kosmetologie, farmakologie, imunofarmakologie, imunologie či genové inženýrství. V dermatologických a kosmetických přípravcích se využívá jejich schopnost prostupovat i přes neporušené povrchové struktury organismu a vnášet léčivo do hlubších vrstev. Liposomy je možné tedy použít jako nosiče aktivních látek a léčiv. Lze do nich enkapsulovat řadu látek různého fyzikálně - chemického charakteru.^{1, 5}

Liposomy jako transportní systémy mohou do kůže dopravit jak hydrofilní, tak i lipofilní účinné látky. Procento enkapsulace lze zvýšit opakovaným rozmrazováním a zmrazováním při přípravě liposomů. Hydrofobní látky jsou zainkorporovány do lipidové dvojvrstvy a hydrofilní látky do vnitřního vodného prostředí (**obr. 16**).^{5, 21}



Obr. 16: Způsoby transportu látek liposomem²

Liposomů se tedy využívá například pro přenos kosmeticky významných hydratačních látek (hydratační komplexy, hyaluronát sodný, alfa-hydroxykyseliny), kolagen, elastin, koenzym Q 10, vitamínů rozpustných ve vodě (C, B) a pantenolu. Účinné látky lipofilního charakteru je možné vázat do obalu liposomu (antioxidanty působící proti oxidačnímu stresu pokožky, pupalkový a brutnák olej a dokonce i UV-filtry), vitamíny A, E, D a látky rozpustné v tucích.^{5,6,7}

V topických přípravcích je možno s výhodou využít i samostatné liposomy bez enkapsulovaného léčiva jako ochranný prostředek na kůži.^{1,6}

Firma ROVI COSMETICS vyrábí speciálně koncipované liposomy, které mají schopnost přenášet kapsulované aktivní látky do hlubších vrstev pokožky. Takto upravené liposomy firma nazývá Rovisomy.⁸ Rovisomy jsou vyrobeny z vysoce čistého lecitinu (fosfatidylcholin > 75 %), který obsahuje velké množství polynenasycených mastných kyselin (linoleová mastná kyselina). Tento druh lecitinových částíček, s měkkou, pružnou, neformovatelnou membránou a s liposomy, je ve fluidním krystalovém stavu.

Rovisomy jsou nanášeny na povrch pokožky ve formě vodných roztoků nebo jiných kosmetických preparátů. Po nanesení dojde k vypařování vodné fáze, což způsobí vysušení Rovisomů. Hydrofilní části molekuly Rovisomů se snaží dostat přes rohovou vrstvu pokožky (*stratum corneum*) do nižších vrstev, kde je větší koncentrace vody – vrstva zrnitých buněk

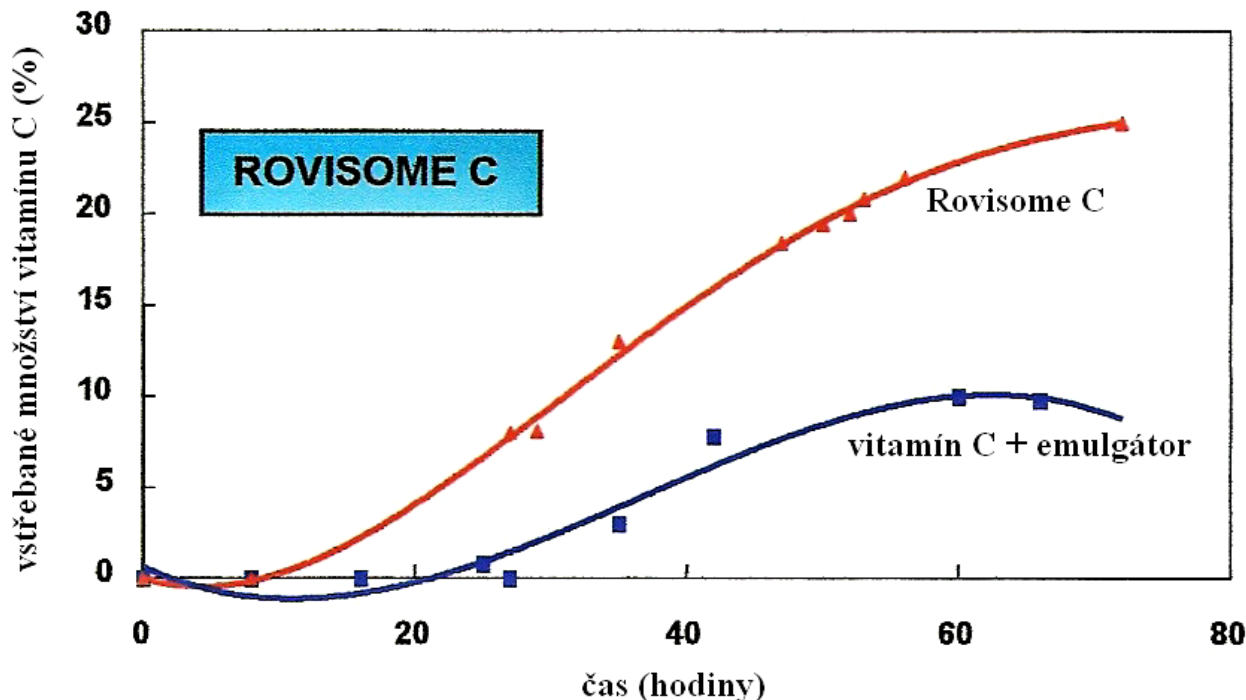
(*stratum granulosum*). Flexibilní a deformovaná membrána je příliš velká a nemůže do hlubších vrstev proniknout. V rohové vrstvě pokožky jsou ale takto přeměněné Rovisomy enzymaticky přeměněny fosfolipázami, díky kterým se kapsulované látky z Rovisomů uvolní.^{10, 22}

Tato firma takto vyrábí multifunkční Rovizomy, vitamínové Rovizomy a také individuální Rovizomy, kdy vytvoří transportní systém podle představ odběratele.

Rovisomy RELAX obsahují hydrolyzované aminokyseliny, které se získávají z řasy *Enteromorpha intestinalis* a theatinu. Theatin je aminokyselina, která je derivátem glutaminu a vyskytuje se pouze v listech čajových rostlin. Tato směs aminokyselin je charakteristická svými zvlhčujícími a zpevňujícími vlastnostmi na pokožku. Po studiích účinků Rovisomů RELAX na kůži byly zaznamenány úbytky vrásek, zlepšení elasticity kůže a jejich hydratační vlastnosti.^{8, 23}

Dalším druhem Rovisomů jsou Rovisomy ACE. Obsahují směs kapsulovaných aktivních vitamínů A, C, E zabudovaných v liposomech. Jejich úkolem je odstraňovat z těla volné radikály a chránit pokožku před účinkem škodlivého UV-A záření (přesněji chrání DNA). Rovisomy ACE zabraňují předčasnému stárnutí pleti a zároveň regenerují pokožku.

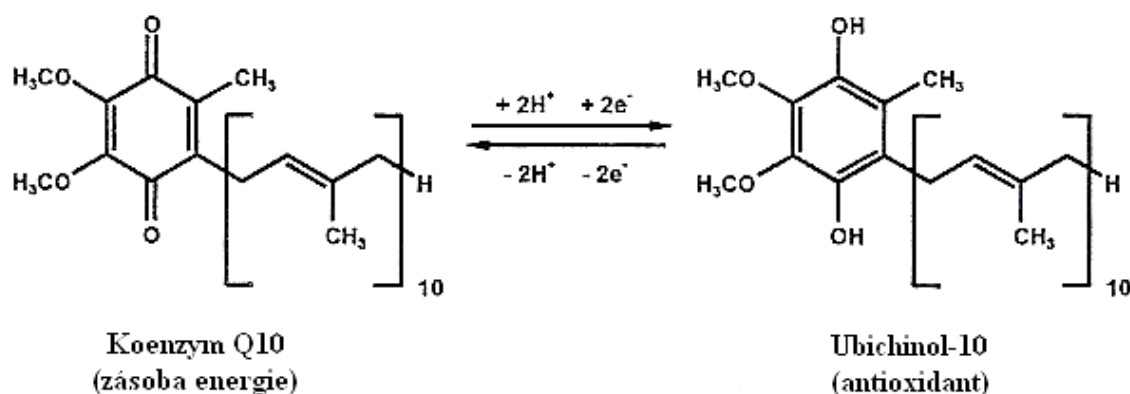
Studie zjišťující časovou závislost vstřebávání vitamínu C kapsulovaného (Rovisomy C) a nekapsulovaného (vitamín C + emulgátor) do pokožky dokazují, že z kosmetického hlediska je výhodnější vitamín C kapsulovaný uvnitř liposomů. Jak je možno vidět v grafu (*obr. 17*), kapsulovaný vitamín C se vstřebával do pokožky až čtyřikrát rychleji než nekapsulovaný vitamín C emulgovaný v roztoku. V pokožce slouží jako radikální čistič a aktivuje sloučení kolagenů.^{4, 24}



Obr. 17: Časová závislost vstřebávání množství vitamínu C (Rovisom C je kapsulovaný vitamín C, vitamín C + emulgátor – nekapsulovaný vitamín C)⁴

ROVI COSMETICS vyvinula také liposomální přípravky z čistého retinolu. Retinol je derivátem vitamínu A (vyskytuje se v zelenině, mléce a jaterních tkáních). Zvlhčující Ravisom Retinol obsahuje 2 % retinolu, který je přemístěn do hlubších vrstev pokožky pomocí liposomů. Tam je vitamín A schopen vyvinout požadavek fyziologické aktivity na cílová místa. Liposomálně kapsulované vitamíny mají značnou výhodu ve srovnání s jeho volnou formou. V kosmetických přípravcích je vitamín stabilizován částicemi membrány a při místním užití je kapsulový vitamín A přenesen do hlubších vrstev pokožky než do kterých by byla přenesena jeho nekapsulovaná forma. V kosmetice je retinol velmi důležitý, protože slouží jako ochranný činitel proti UV záření a poškození pokožky.²⁵

Dalším velmi populárním výrobkem této firmy je Ravisome Q10. Koenzym Q10 je přírodní látka, která se nachází v každé živé buňce (buněčné jádro, cytoplazma, mitochondrie). Hraje klíčovou roli ve vnitrobuněčném transportu. Reguluje 95 % celkově dodané buněčné energie. Samotný koenzym Q10 nepatří mezi antioxidanty, ale jeho redukovaná forma, nazývaná ubichinol-10 (*obr. 18*), která se vyskytuje ve většině reakcí, má antioxidační vlastnosti.^{7, 26, 27}



Obr. 18: Vznik redukované formy (ubichinol-10)⁷

Obecně se produkce koenzymu Q10 snižuje s rostoucím věkem, ale může se také výrazně snížit následkem stresu a nemoci. Bez koenzymu Q10 se přeruší tvorba energie, a tím se také zastaví veškeré biochemické procesy v buňce. Ravisomy Q10 obsažené v kosmetických přípravcích stabilizují a chrání kožní buněčné membrány působením jako antioxidanty a radikální čističe. Dále podporuje elasticitu pleti, v kombinaci s ochrannými filtry zvyšuje přirozený ochranný film a zajišťuje tak ochranu pleti před škodlivými účinky vnějšího prostředí, před působením volných radikálů a slunečního záření. Dále Ravisomy Q10 podporují přísun energie buněčného metabolismu a tím redukují stárnutí kůže a zabraňují tvorbě vrásek (regenerační a vyhlazovací procesy v pokožce).^{7, 27}

2. 2 Tekuté krystaly

Na přelomu 19. a 20. století zjistil rakouský biolog a botanik Friedrich Reinitzer při zahřívání různých pevných látek až nad bod tání, že vzniklá kapalina je zprvu neprůhledná (opalizuje) a teprve při dalším zahřívání se od jisté teploty změní na průhlednou kapalinu. Stručně řečeno, některé látky mají dva body tání. Se svým pozorováním se svěřil svému příteli fyzikovi Ottovi Lehmannovi, který se tomuto problému intenzivně věnoval a nazval tyto látky „mezofáze“ (později *parakrystaly*, *kapalné krystaly*, *tekuté krystaly*). Zjistil, že tyto krystaly lze získat rozpouštěním v rozpouštědle (*lyotropní* tekuté krystaly) nebo roztavením (*termotropní* tekuté krystaly).²⁸

Tekuté krystaly se v kosmetice poprvé objevily až v roce 1987 a vyvolaly senzaci. Již dříve se využívaly v elektronice a aerodynamice. Některé z vlastností tekutých krystalů jsou podobné vlastnostem živých organismů. Podobně jako živé buňky jsou citlivé na světlo, zvuk, teplo, mechanické namáhání a chemické změny. A opačně, někteří vědci označují živé buňky za tekuté krystaly. Díky této podobnosti se tekuté krystaly vyznačují vynikající schopností penetrovat přes pokožku, která je porovnatelná snad jen s liposomy.⁵

2. 2. 2 Charakteristika tekutých krystalů

Velmi zjednodušeně řečeno jsou tekuté krystaly přechodný stav hmoty mezi skupenstvím pevným (krystalickou látkou) a kapalným – čtvrtý stav hmoty (mezofáze).^{2, 5} Některé látky jsou schopné za určitých podmínek přejít do stavu, kdy mají zároveň vlastnosti pevné látky (vnitřní struktura a geometrické uspořádání molekul) i kapaliny (pohyblivost, tekutost).^{2, 3}

Tekuté krystaly vznikají z některých lipidických látek v prostředí vody. Mohou vázat značné množství vody, tuku i výživných látek rozpustných ve vodě nebo v tuku.³

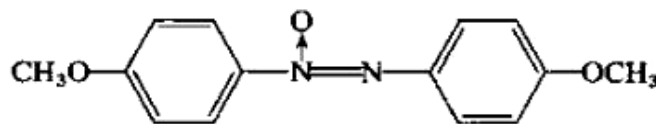
*Z kosmetologického, ale i dermatologického hlediska jsou přípravky s tekutými krystaly velmi zajímavé pro jejich výborný hydratační efekt na pokožku.² Umožňují dodat výživné a regenerační látky do hlubších vrstev kůže. Je to dáno relativně pevnou vazbou vody v jejich lamelárních strukturách. Stejně struktury ostatně nacházíme i v přírodou vyvinutém a ověřeném hydratačním systému, který je tvořen mimo jiné i gelovou emulzní substancí obsaženou v mezibuněčných prostorech pokožky. Vázaná voda se zde odpařuje jen velmi pomalu. Zmíněné lamelární struktury navíc stabilizují emulzní systém, neboť obalují kapky emulze a zabraňují jejich spojování nebo oddělování fází. Takto stabilizované kapky emulze jsou někdy označovány jako *oleosomy*.^{2, 3}*

V emulzích O/V jsou tekuté krystaly velmi dlouho stabilní. Mají značnou hydratační schopnost a umožňují dodat výživné a regenerační látky do hlubších vrstev kůže. Přitom jsou nedráždivé a mohou se používat v kosmetických přípravcích pro všechny typy pleti.^{2, 3}

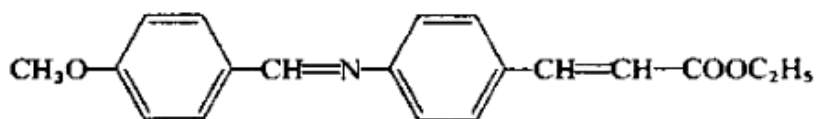
2. 2. 3 Struktura tekutých krystalů

Obecně se dá říci, že tekuté krystaly se vyskytují u látek, které mají nesymetrické, protáhlé molekuly, tedy u látek organických. Takové dlouhé molekuly lze uspořádat tak, že jsou uloženy v trojrozměrné krystalové mřížce, uspořádané ve všech třech směrech

(pak se jedná o pevnou fázi). Dále je lze uspořádat ve dvou směrech, nebo v jednom směru (to se jedná o tekuté krystaly). Jsou-li neuspořádané, mají strukturu typických kapalin.²⁸



Obr. 19: Příklad tekutého krystalu: *p*-azoxyanisol
Rozmezí teplot, v kterém se vyskytuje fáze tekutých krystalů, je 357 K – 423 K.²⁸



Obr. 20: Příklad tekutého krystalu: ethylester *p*-anisalaminoskořicové kyseliny
Rozmezí teplot, v kterém se vyskytuje fáze tekutých krystalů, je 356 K – 412 K.²⁸

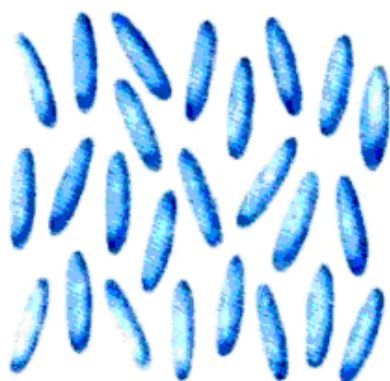
2. 2. 3 Rozdělení tekutých krystalů

2. 2. 3. 1 Dělení tekutých krystalů podle vzniku krystalické fáze

- *Thermotropní tekuté krystaly* vznikající při teplotě okolo bodu tání některých látek.^{2,28}
- *Lyotropní tekuté krystaly* vznikající při mísení povrchově aktivních látek s vodou (případně s jiným rozpouštědlem), kdy se molekuly uspořádávají do lamelárních struktur. K tomuto jevu tedy dochází v roztoku.^{2,28}

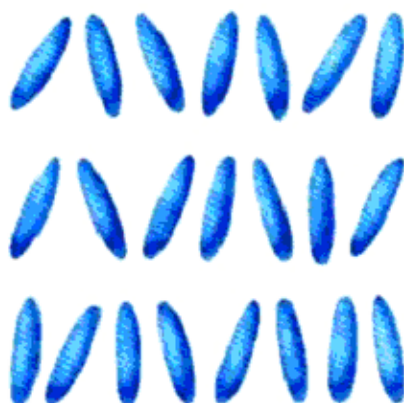
2. 2. 3. 2 Dělení tekutých krystalů podle stupně uspořádání

- *Nematické tekuté krystaly* (název pochází od řeckého slova *νεμα* = *nema* = *nit*). Tyto tekuté krystaly jsou uspořádány v jednom směru. Samozřejmě díky tepelnému pohybu jsou ze svého směru stále vychylovány.²⁸

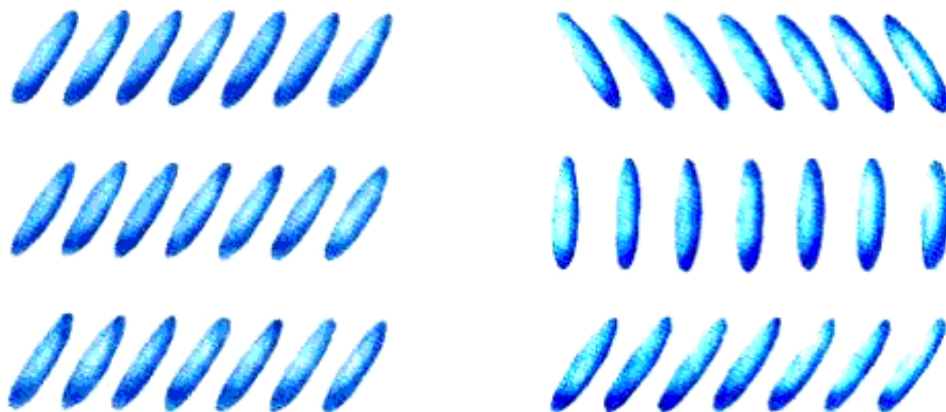


Obr. 21: *Struktura nematických tekutých krystalů.*²⁸

- *Smectické tekuté* krystaly ($\sigma\mu\epsilon\gamma\mu\alpha$ = *smekma* = *mýdlo*). V případě těchto tekutých krystalů existuje uspořádání ve dvou směrech, tj. molekuly jsou uspořádány ve vrstvách (**obr. 22, 23**). Mezi vrstvami se u lyotropních tekutých krystalů nachází kapalina, v níž jsou rozpuštěny. Z obrázků je vidět, že podélné osy molekul v jednotlivých vrstvách mohou být orientovány různým směrem. Odtud plyne, že takové krystaly jsou určitě opticky aktivní (stáčíjí polarizační rovinu).²⁸

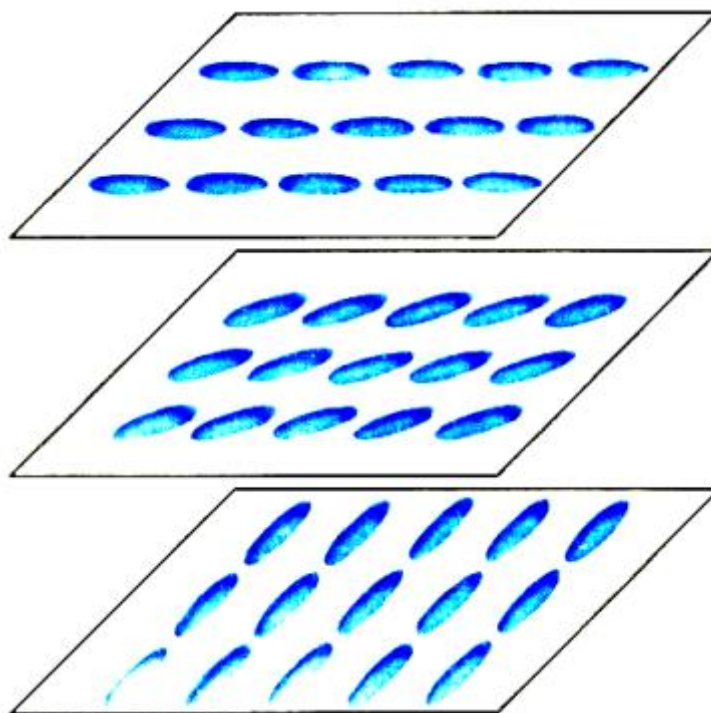


Obr. 22: *Struktura smectických tekutých krystalů.*²⁸



Obr. 23: *Příklady orientace smectických tekutých krystalů.*²⁸

- *Cholesterické tekuté krystaly.* Z **obr. 24** je zřejmé, že cholesterické krystaly jsou uspořádány v jednotlivých rovinách tak, že v každé z nich jsou podélné osy molekul rovnoběžné a v sousedních rovinách jsou vždy trochu pootočené. Cholesterické krystaly jsou opticky aktivní, i tenká vrstvička těchto krystalů značně stáčí polarizační rovinu.²⁸



Obr. 24: Cholesterické tekuté krystaly.²⁸

- *Diskotické tekuté krystaly.* Struktura těchto krystalů připomíná hromádku mincí (molekuly jsou ploché, mají tvar disků).²⁸

2. 2. 4 Vlastnosti tekutých krystalů

Tekuté krystaly při pozorování v polarizovaném světle pomocí mikroskopu projevují optickou nestejnorodost (anisotropii). Tento jev je jednou z metod detekce tekutých krystalů. Dalším přídavkem rozpouštědla obdržíme micelární koloid a posléze roztok tenzidu.²

Významnou vlastností tekutých krystalů je skutečnost, že jsou velmi citlivé na změnu fyzikálních polí (kromě gravitačního), na změnu teploty, chemické látky apod. Tato citlivost se projevuje ve změně struktury a lze ji indikovat opticky (již zmíněným stáčením polarizační roviny, průhledností a barvou).²⁸

2. 2. 5 Využití tekutých krystalů

Nejlepší kosmetické aplikace našly tekuté krystaly na bázi *cholesterolu* – cenné kosmetické suroviny. Tekuté krystaly derivátů cholesterolu jsou bílé až jantarově opalizující vláčénka. Smícháním a fyzikální úpravou vícerych derivátů lze získat různobarevné tekuté

krystaly – od červených přes oranžové, žluté, zelené až modré, a vytvářet jimi atraktivní optické efekty v kosmetickém přípravku.⁵

První kosmetický přípravek s tekutými krystaly, který je dodnes na trhu, byl transparentní gel na ošetřování očního okolí. V gelovém prostředí byly injektované tekuté krystaly derivátů cholesterolu ve formě spirálovitě stočeného pásu. Toto je i v dnešní době nejčastěji používaná forma kosmetické aplikace tekutých krystalů, je vzhledově přitažlivá a vysoce účinná. Do gelového základu lze zakomponovat ve vodě rozpustné účinné látky, do tekutých krystalů cenné kosmetické oleje a účinné látky rozpustné v oleji. Díky unikátní struktuře jsou tekuté krystaly schopné vázat i jinak málo stabilní látky, například vitamíny, antioxidanty a další. A tyto látky naopak ochraňují tekuté krystaly před účinkem světla a tepla.⁵

Zachycené aktivní látky se z tekutých krystalů neuvolňují nárazově, ale postupně. Na základě interakce tekutých krystalů s pokožkou je tak možné „řídit“ uvolňování účinných látek do pokožky. Spirálovitá forma tekutých krystalů zaručuje jejich rovnoměrné dávkování při jednotlivých aplikacích spotřebitelem.⁵

Významnou vlastností tekutých krystalů je skutečnost, že jsou velmi citlivé na změnu fyzikálních polí (kromě gravitačního), na změnu teploty, chemické látky apod. Tato citlivost tekutých krystalů na teplotu se využívá v lékařství (měření malých změn teploty kůže). Citlivosti na změnu elektrického pole se využívá při konstrukci displejů a obrazovek s tekutými krystaly. Citlivosti na chemické látky se využívá při konstrukci přístrojů, umožňujících měřit přítomnost malého množství různých látek (např. kokainu).

Živé organismy jsou ve své postatě tekutými krystaly (rostlinné tkáně, kosti, svaly) a důvodem toho, že život na Zemi vznikl na bázi tekutých krystalů je právě jejich citlivost na změny vnějších podmínek (která je hybnou silou vývoje).²⁸

Tekuté krystaly jsou natolik významné, že se staly i součástí oficiální definice emulze. Aby byly plně využity možnosti této moderní formy kosmetického přípravku, je nutné svěřit sestavování receptury do rukou příslušně vzdělaného odborníka.²

2.3 Akceleranty transdermální penetrace

Aktivní látky ve své většině nepronikají přes kůži buďto vůbec, nebo jen pomalu či nepravidelně, což je způsobeno zejména jejich nedostatečnou lipofilitou. Jen velmi omezený počet látek penetruje v dostatečné míře.²⁹

Akceleranty transdermální penetrace neboli urychlovače pronikání kůží jsou látky, které mění strukturu pokožky, respektive kůže tak, aby byla propustnější pro další látky. Transdermální průnik aktivních látek je důležitou součástí lékařských výzkumů, ale jeho výsledky mohou být aplikovány i v jiných oborech, například v kosmetickém průmyslu.

Mechanismus působení těchto nových látek spočívá v jejich interakci s lipidy intercelulárního prostoru rohové vrstvy kůže. Z hlediska chemické struktury těchto látek se jedná o skupinu velmi různorodou a objasňování mechanismů jejich působení je zatím spíše v počátcích.^{29,30}

2.3.1 Požadavky na ideální akceleranty

- ❖ Akceleranty nesmějí být toxické, alergizující a nesmějí způsobovat podráždění kůže v místě nanesení.
- ❖ Nesmějí mít vlastní aktivitu vůči receptorům v pokožce.
- ❖ Nástup urychlujícího účinku musí být okamžitý, jeho délka předpověditelná a účinek přiměřený.
- ❖ Po odstranění akceleraantu z kůže musí být okamžitě obnovena její bariérová vlastnost.
- ❖ Bariérová vlastnost má být ovlivněna pouze jednosměrně, to znamená směrem dovnitř.
- ❖ Akceleraant má být chemicky i fyzikálně kompatibilní s použitou aktivní látkou a dalšími pomocnými látkami.
- ❖ Urychlovače by měly být dobrými rozpouštědly a být uplatnitelné v suspenzích, mastech, krémech, gelech i aerosolech.
- ❖ Bezbarvé, bez chuti a zápachu a musí být kosmeticky akceptabilní (povolené), včetně vhodných organoleptických vlastností.
- ❖ Snadno vyrobitelné a nenákladné.^{29,30}

2.3.2 Základní strukturální typy akceleraantů

Vzhledem k pestrosti struktur těchto pomocných látek je velmi obtížné nalézt společnou vlastnost, *nejsou univerzální*, proto různé kosmetické složky mají svoje specifické urychlovače tzv. šité na míru.²⁹

- alkoholy (jednosytné, vícesytné, mastné)
- mastné kyseliny a estery (jednoduché i vyšší alkylestery)
- aminokyseliny, mastné aminy
- acyklické amidy a močovina
- terpeny a terpenoidy

2. 3. 2. 1 *Alkoholy*

Ethanol je alkohol používaný kromě lékových forem i v potravinových doplňcích. Urychlovací účinnost závisí na koncentraci ethanolu v produktu. Nejvyšší urychlovací účinnost je při 40 - 60 %, při vyšších koncentracích se může změnit na inhibiční.

Vyšší alkoholy. Akcelerační účinnost je testována podle délky uhlíkového řetězce. Nízkomolekulární alkoholy zvyšují rozpustnost účinné látky v lipidové matici a mění uspořádání a pohyblivost lipidů v rohové vrstvě (*stratum corneum*).

Vícesytné alkoholy. U glycerolu a propylenglykolu je akcelerující účinek transdermálního průniku sporný. Zvýšením podílu těchto alkoholů klesne koncentrace účinné látky pod úroveň nasycení a její transport do kůže se sníží v důsledku vzrůstu její afinity k vehikulu. Penetrace propylenglykolu způsobuje navíc zvýšení rozpouštěcí kapacity kožní bariéry pro účinnou látku a s tím spojený vzrůst rozdělovacího koeficientu kůže – vehikulum.²⁹

2. 3. 2. 2 *Mastné kyseliny a estery*

Zvýšení penetrace závisí na *vlastnostech penetrantu, vehikula a struktúře mastné kyseliny*. Penetrace se účinkem některých mastných kyselin zvýší až o několik řádů a kombinací mastné kyseliny s propylenglykolem, glycerolem nebo ethanolem se může akcelerační efekt ještě zvýšit.

Při studiu závislosti akcelerační aktivity mastných kyselin na jejich struktúře se jako nejúčinnější ukázala kyselina kaprinová (neboli kyselina dekanová) a kyselina laurová (kyselina dodekanová). Zkrácením i prodloužením tohoto řetězce se vliv na bariérovou funkci *stratum corneum* snižuje.

U nenasycených kyselin je rozhodující počet dvojných vazeb. Čím vyšší počet dvojných vazeb v kyselině, tím více se penetrace urychluje. Koncentrace mastných kyselin, jimiž lze dosáhnout optimálního akceleračního efektu, leží v rozmezí 2 - 20 %.²⁹

Jednoduché *alkylestery* alifatických karboxylových kyselin jako ethylacetát, methylnonanoát a methyldekanoát byly úspěšně použity jako urychlovače transdermální penetrace. Účinek vyšších esterů, jako např. isopropylmyristátu, je mnohem menší.²⁹

2. 3. 2. 3 *Aminokyseliny, mastné aminy*

Testovány byly zejména estery na dusíku substituovaných α -aminokyselin. Například decyl- a dodecyl-N,N-dimethylaminoacetát prokázaly významné urychlení transdermální penetrace z vazelinového základu.

Studovány byly alifatické primární, sekundární a terciární cyklické i acyklické aminy včetně aminoalkoholů a aminoetherů. Bylo však pozorováno poškození pokožky těmito látkami.²⁹

2. 3. 2. 4 *Acyklické amidy a močovina*

Alifatické amidy. Efekt dimethylformamidu a dimethylacetamidu způsobující zvýšení absorpce kůží byl popsán již v polovině 60. let 20. st. Dimethylformamid podporuje absorpci polární cestou a potlačuje vstřebávání nepolární cestou.²⁹

Aromatické amidy. Penetrační akcelerační N,N-diethyl-*m*-toluamid je běžně znám jako repelent.

Močovina je součástí tzv. přirozených zvlhčovacích faktorů kůže (*naturally moisturizing factors - NMF*). Použití močoviny jako penetračních akceleračních je omezeno jejich proteolytickým působením a z něho vyplývajícím drážděním kůže.²⁹

2. 3. 2. 5 **Terpeny a terpenoidy**

Terpeny přítomné ve vonných složkách kosmetických výrobků jsou silně lipofilní. Například éterický olej z eukalyptu zvýšil transdermální průnik 60krát, mátový 46krát a terpentýnový 28krát.

Jednotlivé monoterpeny s různými účinnými látkami mají rozdílné akcelerační aktivity. Terpenické uhlovodíky jsou účinnými urychlovači penetrace pro lipofilní účinné látky, zatímco polárnější terpeny obsahující kyslík jsou vhodné pro zvýšení průniku hydrofilnějších účinných látek. Konformace cyklu a postranní řetězce mohou akcelerační účinek cyklických monoterpenů rovněž ovlivnit.

Jako penetrační akcelerační byly testovány též **seskviterpeny**, účinný byl např. nerolidol nebo linalol.²⁹

3. DISKUSE

Pro optimální výběr kosmetického přípravku s liposomy je nutné, aby výrobce na obalu výrobku zřetelně charakterizoval i účinné látky liposomů, a ne jen označil výrobek obecným názvem „liposomový“. Liposomové přípravky, obsahující různé účinné látky, je vhodné střídat. Jsou určeny nejčastěji pro zralou a stárnoucí pleť, pro kterou už je běžné ošetření povrchových vrstev kůže nedostatečné, a která si vyžaduje cílený přísun hydratačních a výživných látek do vnitřních vrstev kůže.

Liposomové kapsle jsou málo stabilní v prostředí některých kosmetických surovin. Znamená to, že při nesprávné receptuře a špatné kvalitě používaných lipidových těles se liposom může rozpadnout už ve výrobním obalu a ne až v kůži spotřebitele. *Liposomy jsou obvykle přidávány do gelů i emulzí.* Pokud jsou v emulzích, dochází k reakcím mezi liposomem a emulgátorem emulze, který má přirozeně také obojaký (amfifilní) charakter. *Dochází tak k rozrušení struktury liposomu a můžeme předpokládat, že obvykle nabízené přípravky po zhruba jednom roce neobsahují už žádné liposomy.* Tvrdí-li vám tedy výrobce, že výrobek má záruku několik let, pak je to tvrzení pouze reklamní. Tato skutečnost je také důvodem, proč nejsou registrovány dermatika s obsahem liposomů, neboť požadavek stability nelze dodržet. *Za nejefektivnější formulace se považují gelové liposomové přípravky.* V gelech jsou liposomy stabilnější. Na dnešním trhu jsou i účinné dvousložkové systémy, v kterých jsou do gelového prostředí zakomponované koncentráty liposomů ve formě bílých kuliček.

Jak hluboko dopraví liposom transportované látky, závisí na jejich velikosti a stabilitě. Malé a stabilní liposomy mohou dopravit obsažené látky až do krevního oběhu. S rostoucí velikostí liposomu klesá hloubka jeho průniku do pokožky a velké liposomy do ní nepronikají vůbec. Čím méně je liposom stabilní, tím dříve se rozpadá a proniká do menší hloubky. Je však prokázáno, že se liposomy rozpadají již ve *stratum corneum* (tedy v rohové vrstvě kůže) a k živým buňkám ve *stratum granulosum* (zrnité vrstvě kůže) se již nedostanou.

Nesporné je, že liposomy mohou způsobit zlepšení penetrace (pronikání) kosmeticky a medicínsky účinných látek.

Přípravky s tekutými krystaly jsou poměrně luxusní záležitostí, avšak jejich perspektivy jsou slibné. Mohou totiž hrát důležitou úlohu při změně povahy kosmetiky. A to minimálně tím, že v kosmetickém přípravku umožňují unikátní kombinaci estetických vlastností s ochrannými účinky, přičemž zároveň mimořádně zvyšují efekt zakomponovaných aktivních látek.

4. ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se věnovala problematice transportních systémů v kosmetických přípravcích. Cílem práce bylo vypracování literární rešerše zaměřené na přehled používaných transportních systémů v kosmetických přípravcích, principy jejich účinků a možnosti jejich využití.

Mezi transportní systémy patří liposomy, tekuté krystaly a také sloučeniny, které za daných podmínek transport aktivních látek urychlují, tzv. akceleranty transdermální penetrace.

Aplikace liposomálních forem na kůži má dlouhou tradici. Spojuje působení enkapsulovaných aktivních látek a příznivé vlastnosti fosfolipidů tvořících membrány liposomů. Obsah fosfatidylcholinu v membránách liposomů podporuje penetraci aktivních látek do hlubších vrstev kůže. Do jisté míry se tento efekt projevuje i u přípravků s fosfatidylcholinem neupraveným do liposomální formy.

Jejich působením se pokožka stává propustnější, zvyšuje se však riziko pronikání cizorodých látek do organismu. Z kosmetických přípravků do pokožky nepronikají pouze účinné látky, ale i látky alergizující (například konzervační látky jako parabeny, alkohol, technické látky včetně stopových prvků rozpouštědel, katalyzátorů a dalších látek, které se v průběhu chemické výroby mohou v přípravku objevit). Totéž platí i pro veškeré látky nacházející se v našem okolí, a které se mohou dostat do kontaktu s pokožkou. Původní funkce pokožky ohraničit a vytvořit bariéru proti pronikání okolního světa do lidského organismu tak může být narušena.

Liposomy nejsou žádným zázračným elixírem, ale při dokonalé, odpovídající technologii jednotlivých přípravků, ale i v závislosti na obsahu aktivních látek, mohou být významným faktorem přispívajícím k zabránění předčasného stárnutí.

5. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

1. HADAŠOVÁ, E. Liposomální léčivé formy [online]. *Remedia* 16.4.2006 [cit. 2007-10-19]. Farmakologický ústav LF MU, Brno. Dostupný z WWW: <http://www.remedia.cz/pdf/20060906041255PND_Lipozomalni%20LF_Hadasova.pdf>.
2. FERTEKOVÁ, V. *Kosmetika v teorii a praxi*. 3. rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 2000. 336 s. ISBN 80-85912-19-8.
3. ZAHRADNÍK, M. *Materiály II: pro 3. ročník oboru Kosmetička*. 1. vyd. Praha: INFORMATORIUM, 2001. 103 s. ISBN 80-86073-83-1.
4. BLUME, G. *ROVISOME ACE /ACE III*. Katalog produktů ROVI. Cosmetics International GmbH.: Německo, srpen, 2002.
5. HOJEROVÁ, J. *Kozmetika-zdravie-krása*. Bratislava: FOXI, 2003. 144 s. ISBN 80-7147-287-5.
6. KOMOROUS, A. *Liposomy* [online]. 17. 4. 2000 [cit. 2008-01-23]. Dostupný z WWW: <<http://kosmetika.doktorka.cz/vse-lipozomech/>>.
7. BLUME, G. *ROVISOME Q 10 – energy for your skin*. Katalog produktů ROVI. Cosmetics International GmbH.: Německo, 2002.
8. BLUME, G. *ROVISOME Relax – wellness for your skin*. Katalog produktů ROVI. Cosmetics International GmbH.: Německo, 2002.
9. *Liposom – Modell im Querschnitt* [online]. 2006 [cit. 2007-10-19]. Dostupný z WWW: <http://www.uni-magdeburg.de/imos/mea_sen/docs_de/gebiete.html>.
10. BLUME, G. *ROVISOME – an unique dermal carrier system*. Katalog produktů ROVI. Cosmetics International GmbH.: Německo.
11. LASIC, D. D. *Liposomes in gene delivery*. CRC-Press, 1997. 320 p. Boca Raton. New York. ISBN 978-0849331091.
12. MORGANTI, P., RUOCCO, E., WOLF, R., RUOCCO, V. Percutaneous Absorption and Delivery Systems. *Clinics in Dermatology*. 2001, vol. 19, issue 4, pp. 489-501.
13. BARTOVSKÁ, L., ŠIŠKOVÁ, M. *Co je co v povrchové koloidní chemii* [online]. 2005 [cit. 2007-10-19]. Dostupný z WWW: <http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/>.
14. LASIC, D. D. Novel application of liposomes. *Trends in Biotechnology*. 1998, vol. 16, iss. 7, pp. 307-321. ISSN 0167-7799.
15. BHATTACHARYA, S., HUANG, L. Cationic liposomes - DNA complexes in gene therapy. *Medical Applications of Liposomes*. 1998, pp. 371-394. ISBN 978-0-444-82917-7.
16. LASIC, D. D., RUFF, D. Cationic liposomes, DNA and gene delivery. *Medical Applications of Liposomes*. 1998, pp. 353-370. ISBN 978-0-444-82917-7.
17. RABIŠKOVÁ, M. Léčivé formy [online]. *Remedia* 18.1.2008 [cit. 2008-4-26]. Farmakologický ústav LF MU, Brno. Dostupný z WWW: <http://www.remedia.cz/pdf/20080329100850LF_nanocastice_Rabiskova.pdf>.
18. RICKWOOD, D., HAMES, B. D. *Liposomes a practical approach*. IRL-Press Oxford, 1990. pp. 420. ISBN 978-0-19-963654-9.

19. TURÁNEK, J., KAŠNÁ, A., ZÁLUSKÁ D. et al. Preparation of Sterile Liposomes by the Proliposome-Liposome Method. *Methods in Enzymology*. 2003. pp. 111-125. ISSN 0076-6879.
20. KORVASOVÁ, Z. *Příprava liposomů s antivirální aktivitou* [online]. Diplomová práce. 2006. [cit. 2007-10-25]. Dostupný z WWW: <http://is.muni.cz/th/67561/prif_m/Zina_Korvasova_DP.pdf>.
21. BANGHAM, A. D., STANDISH, M. M., WATKINS, J. C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *Journal of Molecular Biology*. 1965. vol.13, pp. 238-252. ISSN 0022-2836.
22. BLUME, G. *ROVISOME – Indication how to use Rovisomes*. Katalog produktů ROVI. Cosmetics International GmbH.: Německo.
23. *Theatine* [online]. 16. 6. 2007. [cit. 2008-01-23]. Dostupný z WWW: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Theanine>>.
24. BLUME, G. *ROVISOME ACE – Vitamins against daily stress*. Katalog produktů ROVI. Cosmetics International GmbH.: Německo, 2002.
25. BLUME, G. *ROVISOME Retinol Moist*. Katalog produktů ROVI. Cosmetics International GmbH.: Německo, srpen, 2002.
26. KALÁČ, P. *Funkční potraviny: kroky ke zdraví*. České Budějovice, 2003. 130 s. ISBN 80-7322-029-6.
27. DOMSZY, J. The science and application of coenzyme Q10. In: *Proceedings of the coenzyme Q10*, London, 4th october 1996.
28. *Úvod ke studiu materiálů* [online]. 26. 6. 2006. [cit. 2008-03-20]. Dostupný z WWW: <<http://www.ped.muni.cz/wphy/FyzV1a/FMkomplet2.htm>>.
29. DUBÁNEK, L. Akceleranty transdermální penetrace. In *Novinky a trendy v oblasti chemických surovin: sborník přednášek, 6. seminář*, Ace Trade spol. s r. o., Ústí nad Orlicí, 10. 11. 2005.
30. HRABÁLEK, A., VÁVROVÁ, K. Lze překonat kožní bariéru? [online]. *Praktické lékařství*. číslo 1, ročník 2005. [cit. 2008-05-19]. Dostupný z WWW: <<http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2005/01/02.pdf>>.

6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

CMC.....	<i>critical micelle concentration</i> (kritická micelární koncentrace)
C-TAB/C.....	<i>cetyl trimethyl ammonium bromide/chloride</i>
Dc-Chol.....	<i>3β-[N-(N',N'-dimethylaminoethane)-carbamoyl] cholesterol</i>
DMRIE.....	<i>dimyristooxypropyl dimethylhydroxyethyl ammonium bromide</i>
DODAB/C.....	<i>dioctadecyl dimethyl ammonium bromide/chloride</i>
DODAP.....	<i>dioleoyl-3-(dimethylammonium) propane</i>
DOPE.....	<i>dioleoylfosfatidylethanolamin</i>
DOTAP.....	<i>dioleoyloxy-3-(trimethylammonio) propane</i>
DOTMA.....	<i>[2,3-bis(oleoyl)propyl] trimethyl ammonium chloride</i>
INCI.....	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>
L _{α}	struktura kapalného krystalu
L _{β}	fáze těsného uspořádání gelu
LUV.....	<i>large unilamellar vesicles</i> (velké unilamelární vesikuly)
MLV.....	<i>multilamellar large vesicles</i> (multilamelární vesikuly)
MVV.....	<i>multivesicular vesicles</i> (multivesikulární vesikuly)
NMF.....	<i>naturally moisturizing factors</i> (přirozený hydratační faktor kůže)
OLV.....	<i>oligolamellar large vesicles</i> (oligolamelární vesikuly)
O/V.....	emulze typu olej ve vodě
P _{β}	přechodový stav
PE.....	<i>phosphatidylethanolamine</i> (fosfatidylethanolamin)
PEG.....	polyethylenglykol
PtdCho.....	<i>phosphatidylcholine</i> (fosfatidylcholin)
SUV.....	<i>small unilamellar vesicles</i> (malé unilamelární vesikuly)
T _c	teplota fázového přechodu