

Řízené uvolňování aktivních látek nejen v kosmetice

Jana Šmédková

Bakalářská práce
2019

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky
akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jana Šmédková**
Osobní číslo: **T18521**
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Řízené uvolňování aktivních látek nejen v kosmetice**

Zásady pro vypracování:

Vypracujte literární rešerši na dané téma. Zaměřte se na materiály používané jako nosiče aktivních látek, technologie přípravy těchto systémů a význam pro různá průmyslová odvětví.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] LOH, X. J. *Polymers for personal care products and cosmetics*, The Royal Society of Chemistry 2016, ISBN 978-1-78262-295-6. USA.

[2] GODDARD, D. *Principles of polymer science and technology in cosmetics and personal care*, Marcel Dekker inc. 1999, ISBN 0-8247-1923-9.

[3] KALIA, S. *Biopolymers biomedical and environmental applications*, Scrivener Publishing LLC 2011, ISBN 978-0-470-63923-8.

[4] BENITA, S. *Microencapsulation methods and industrial applications*, 2006, CRC Press, ISBN 978-0-8247-2317-0. { &

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Jana Sedlaříková, Ph.D.

Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Datum zadání bakalářské práce:

2. ledna 2019

Termín odevzdání bakalářské práce:

20. května 2019

Ve Zlíně dne 12. března 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

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

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/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 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/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);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/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.

Ve Zlíně

.....

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydávalečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výtisky, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ 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, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacího zařízení (školní dílo).

³¹ 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, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídá k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Bakalářská práce je zaměřena na problematiku řízeného uvolňování aktivních látek. V první části práce byly popsány biopolymery, jejich vlastnosti a využití v různých průmyslových odvětvích. Pozornost byla dále soustředěna jak na formy nosičů, jako jsou lipozomy, niozomy, transferzomy a ethozomy, tak na typy aktivních látek, jako například humektanty, UV filtry, vitamíny, antioxidanty, esenciální oleje atd. Závěrečná část obsahuje příklady dostupných komerčních produktů, které fungují na principu uvolňování aktivních látek do prostředí.

Klíčová slova:

Aktivní látky, biopolymery, enkapsulace, lipozomy, řízené uvolňování.

ABSTRACT

The bachelor thesis is focused on the issue of controlled release of active ingredients. In the first part, biopolymers, their properties and utilization in various industries have been described. Attention was also paid to the forms of delivery systems such as liposomes, niosomes, transfersomes and ethosomes, as well as types of active ingredients such as humectants, UV filters, vitamins, antioxidants, essential oils etc. The final part contains examples of commercial products that work on the principle of active ingredients release.

Keywords:

Active ingredients, biopolymers, controlled release, encapsulation, liposomes.

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Janě Sedlaříkové, Ph.D. za vedení práce, za ochotu, potřebnou pomoc, odborné rady a poskytnutí materiálů.

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

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 MATERIÁLY VHODNÉ JAKO NOSIČE AKTIVNÍCH LÁTEK	12
1.1 BIOPOLYMERY	12
1.1.1 Využití biopolymerů	12
1.1.2 Využití biopolymerů v kosmetice	12
1.1.3 Využití biopolymerů v potravinářském průmyslu	13
1.1.4 Využití biopolymerů ve zdravotnictví	15
1.2 KLASIFIKACE BIOPOLYMERŮ	16
1.2.1 Bílkoviny	16
1.2.1.1 Struktura bílkovin	16
1.2.1.2 Funkce bílkovin	18
1.2.1.3 Kasein	19
1.2.1.4 Keratin	19
1.2.1.5 Kolagen	20
1.2.1.6 Elastin	20
1.2.2 Polysacharidy	20
1.2.2.1 Škrob	20
1.2.2.2 Inulin	21
1.2.2.3 Celulóza	21
1.2.2.4 Chitin a chitosan	21
2 FORMY NOSIČŮ	22
2.1 LIPOZOMY	22
2.1.1 Metoda hydratace filmu	23
2.1.2 Mikrofluidizace	23
2.1.3 Metody extruze	24
2.1.4 Metody odpařování reverzní fáze	24
2.1.5 Injekční metody	24
2.2 NIOZOMY	24
2.3 TRANSFERZOMY	25
2.4 ETHOZOMY	26
2.5 EMULZE	26
2.5.1 Mikroemulze	26
2.5.2 Nanoemulze	27
2.5.3 Lipidové nanočástice	27
2.5.4 Polymerní nanočástice a mikročástice	28
3 TYPY AKTIVNÍCH LÁTEK	31
3.1 VITAMÍNY/ANTIOXIDANTY	31
3.1.1 Retinol neboli vitamin A (VA)	32
3.1.2 Kyselina askorbová (vitamin C)	32
3.1.3 α -Tokoferol neboli vitamin E (VE)	32
3.1.4 Katechin	33

3.1.5	Kofein.....	33
3.1.6	Kyselina rosmarinová (RA)	33
3.1.7	Resveratrol	33
3.1.8	Kyselina linolová (LA)	34
3.1.9	Lykopen.....	34
3.2	UV FILTRY	34
3.3	ESENCIÁLNÍ OLEJE/VONNÉ LÁTKY	35
3.4	HUMEKTANTY	35
3.4.1	Močovina.....	35
3.4.2	Kyselina glykolová.....	36
3.4.3	Kyselina salicylová	36
4	FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ UVOLŇOVÁNÍ AKTIVNÍCH LÁTEK.....	38
4.1	ROZPUSTNOST AKTIVNÍ LÁTKY	38
4.2	KONCENTRACE AKTIVNÍ LÁTKY	38
4.3	MOLEKULOVÁ HMOTNOST A VELIKOST	38
4.4	VELIKOST ČÁSTIC A TVAR	39
5	KOMERČNÍ PRODUKTY	40
5.1	TAGRA BIOTECHNOLOGIES (IZRAEL).....	40
5.1.1	SunCaps™	40
5.1.2	Cameleon caps™.....	40
5.2	VANTAGE INC. (ENGLEWOOD, USA)	40
5.2.1	InstaScent™	41
5.3	NATURAL ODOURS & POLYMERS PVT. LTD. (INDIE).....	41
5.3.1	Řada Sphera™ Milliglobules	41
5.3.2	Řada Sphera™ Microsphere Triclosan	41
5.4	HYALURON SENSATION CREAM (PHYRIS).....	41
5.5	SOSKIN PARIS C-VITAL INTENSIVE CARE ANTIWRINKLES (SOSKIN)	42
5.6	THERAPY (EUROSIREL)	43
5.7	JAMIESON DRASLÍK (JAMIESON)	43
5.8	NUTRED CARNITINE ACTIVITY DRINK (NUTRED)	44
5.9	FARMAX VITAMIN C (SVUS PHARMA A.S.).....	45
5.10	PROBIOLACT (PHARMACEUTICAL BIOTECHNOL).....	45
5.11	INFADOLAN (HERBACOS RECORDATI S.R.O.).....	46
5.12	FIXAPLAST HERPES (ALFA VITA).....	47
	ZÁVĚR	48
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	49
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	55
	SEZNAM OBRÁZKŮ	56
	SEZNAM TABULEK.....	57

ÚVOD

Řízené uvolňování aktivních látek je využíváno v široké škále aplikací, jako je například farmaceutický, kosmetický a potravinářský průmysl. Aktivní látky mohou sloužit jako antioxidanty, které zamezují nebo oddalují oxidační procesy v organismu nebo produktech. Esenciální oleje ovlivňují aroma přípravků a mohou působit jako antibakteriální činidla, UV filtry chrání produkty před poškozením absorpcí, odrazem nebo rozptylem paprsků UV záření. Tyto aktivní látky jsou enkapsulovány do různých forem nosičů, které mohou být rozděleny na vezikulární systémy (lipozomy, niozomy, transferzomy), emulze (mikroemulze, nanoemulze) a dále systémy obsahující mikročástice nebo nanočástice. Zmíněné nosné substráty mají za úkol chránit a tím stabilizovat citlivé aktivní složky vůči vnějším vlivům, zajistit efektivně jejich cílené a kontrolované uvolňování na požadované místo a tím minimalizovat vedlejší nežádoucí účinky. Materiály používané v současné době jako nosiče aktivních látek musí splňovat řadu požadavků, jako je například biokompatibilita, biodegradabilita, netoxicitá. Často jsou využívány biopolymery, tedy makromolekulární látky biologického původu s vysokou molekulovou hmotností. Hlavními skupinami biopolymerů jsou proteiny, polysacharidy a nukleové kyseliny.

Cílem předložené bakalářské práce bylo shrnout informace o problematice systémů řízeného uvolňování s ohledem na materiály používané jako nosiče a aktivní látky, které mají význam nejen v kosmetickém průmyslu.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 MATERIÁLY VHODNÉ JAKO NOSIČE AKTIVNÍCH LÁTEK

Při výběru materiálů aplikovaných jako nosiče různých aktivních látek je nutno zohlednit řadu faktorů, jako například charakter aktivní látky, požadované vlastnosti a aplikace finálních systémů. Optimální nosný materiál by měl vykazovat dostatečné stabilizační, enkapsulační, mezifázové, termální a reologické vlastnosti. Současně by měl být ekonomicky výhodný a v neposlední řadě snadno biologicky odbouratelný. Nosiče aktivních látek jsou často na bázi polymerních nebo lipidických látek [1].

1.1 Biopolymery

Biopolymery jsou makromolekulární látky biologického původu s vysokou molekulovou hmotností. Patří sem zejména materiály odvozené z biologických zdrojů, jako jsou mikroorganismy, rostliny, dále materiály získané z rostlinných olejů, cukrů, tuků, pryskyřic a aminokyselin. [2, s. 11], [3, s. 1], [4].

1.1.1 Využití biopolymerů

Biopolymery, vzhledem k jejich biokompatibilitě a biodegradabilitě, mohou být používány v různých výrobcích ke zlepšení jejich vlastností a funkcí. Pro řadu konkrétních aplikací mohou být rovněž vhodným způsobem modifikovány. Biopolymery nacházejí uplatnění v řadě oblastí, z nichž lze např. jmenovat, syntézu nanomateriálů, biomedicínské aplikace, potravinářský průmysl, obalové materiály, čištění odpadních vod a kosmetický průmysl [4].

1.1.2 Využití biopolymerů v kosmetice

V kosmetice jsou biopolymery s výhodou aplikovány vzhledem k tomu, že jsou biologicky odbouratelné, biokompatibilní a environmentálně příznivé. Uplatnění zde nacházejí především proteiny a polysacharidy. Proteiny, které jsou vhodné pro přípravu kosmetických přísad, jsou získávány z živočišných i rostlinných zdrojů. Lokálně aplikované peptidy v kosmetických prostředcích, jsou známy tím, že zlepšují vzhled a snižují známky stárnutí pleti. Dále jsou aplikovány polysacharidy, jakou jsou například celulóza, chitin, dextriny, pektin, xanthanová guma, kyselina hyaluronová, chondroitin sulfát, guarová guma, agar a algináty [5].

V kosmetice jsou polymery využívány v několika formách, jako jsou například kosmetické prostředky pro osobní péči o pleť, zuby, nehty a vlasy nebo obecné přísady jako emulgátory, jejichž funkcí je usnadnění tvorby a stabilizace emulzí. Pro tyto účely jsou aplikovány například xanthanová guma, agar, proteiny, arabská guma, kyselina glutamová a škrob. Další uplatnění nacházejí polymery jako zahušťovadla, která působí jako ochranná bariéra proti ztrátě vody z pokožky a také způsobují změnu konzistence prostředku. Jsou to např. glukany, xanthanová guma, agar, karagenan, celulóza a škrob. Dále do této skupiny patří hydratační látky, které zvyšují hydrataci v místě aplikace např. kolagen a jeho hydrolyzáty a kyselina hyaluronová. V kosmetice mají význam i povrchově aktivní látky, a to např. pektin nebo mléčné proteiny. A v neposlední řadě je nutno zmínit aplikace ve formě barviv a pH stabilizátorů [5].

1.1.3 Využití biopolymerů v potravinářském průmyslu

Biopolymery se v potravinách využívají jako zahušťovací, gelační, stabilizační, emulzifikační a hydratační látky. Většina biopolymerů, které jsou v současné době používány v potravinářském průmyslu, pochází z rostlinných či živočišných zdrojů, bakterií nebo mořských řas. Nedávno byly objeveny mikrobiální polysacharidy, jako důležitá součást biologických prostředků pro potraviny. Tato nová třída biopolymerů má jedinečné reologické vlastnosti vzhledem k jejich potenciálu pro vytváření velmi viskózních roztoků při nízkých koncentracích a pseudoplastické povaze. Například dextran patří mezi první průmyslové mikrobiální polysacharidy. Byl objeven v roce 1880 jako fermentační produkt bakterie *Leuconostoc mesenteroides* ve skořápkách z cukrové třtiny nebo řepy, kde způsoboval zahušťování sirupů. Termín „dextran“ se současně vztahuje k velké třídě extracelulárně vytvořených glukánů produkovaných rody *Lactobacillus*, *Leuconostoc* a *Streptococcus*. Dextrany jsou syntetizovány mimo buňku dextransukrázou, která katalyzuje sacharózu za vzniku D-fruktózy a D-glukózy a přenáší ji na akceptor za vzniku dextransu. Skládá se z α -D-glukopyranosylových jednotek hlavně s vazbou α -(1 \rightarrow 6). Terminální redukční koncové skupiny mohou být oxidovány v alkalických roztocích. Je vysoce rozpustný ve vodě a podporuje nízké viskozity roztoku. Dextrany jsou velmi vhodné pro použití v různých potravinářských výrobcích jako stabilizátory pojiva. Používají se v cukrárenských produktech pro zlepšení zadržování vlhkosti, viskozity a inhibice krystalizace cukru. Ve žvýkačkách a v želé jsou aplikovány jako gelační činidla, ve zmrzlínách jako inhibitory krystalizace [5].

Dalším významným biopolymerem je želatina, což je živočišná bílkovina, která se skládá z 19 aminokyselin spojených peptidovými vazbami. V potravinářství se obvykle používá jako gelační činidlo. Mezi pokrmy, které obsahují želatinu, patří želatinové dezerty, gumovní medvídci, rosol a marshmallow. Želatina může být používána jako stabilizátor, zahušťovadlo nebo texturizer v potravinách jako jsou džemy, jogurty, smetanové sýry, a margaríny. Využívá se také v potravinách se sníženým obsahem tuku, které simulují pocit tuku v ústech a vytvářejí objem bez přidání kalorií. Želatina se také uplatňuje k čiření džusů a ovocných šťáv [5].

Důležité třídy biopolymerů používaných v potravinářských aplikacích jsou uvedeny v Tabulce 1 [5].

Tabulka 1: Hlavní třídy biopolymerů používaných v potravinářském průmyslu [5]

Polyestery	Polysacharidy (rostlinné)
Polyhydroxyalkanoáty	Škrob (amylóza / amylopektin)
Kyselina polymléčná	Celulóza
Proteiny	Agar
Hedvábí	Alginát
Kolagen / želatina	Karagenan
Elastin	Pektin
Polyaminokyseliny	Polysacharidy (živočišné)
Pšenice, lepek, sója, zein, kasein	Chitin / Chitosan
Sérový albumin	Kyselina hyaluronová
Polysacharidy (bakteriální)	Lipidy / Surfactanty
Xanthanová guma	Acetoglyceridy, vosky a PAL
Dextran	Emulsan
Polysacharidy (plísňí)	Speciální polymery
Pullulan	Šelak
Elsinan	Poly- γ -glutamová kyselina

1.1.4 Využití biopolymerů ve zdravotnictví

Ve vývoji biologicky rozložitelných polymerních materiálů aplikovaných ve zdravotnictví, došlo během posledních dekad k významnému pokroku. Biopolymery jsou v této oblasti využívány jako materiály pro výrobu zdravotnických textilií na hojení ran, protéz, pro tkáňové inženýrství, ne právě na systémy pro řízené uvolňování aktivních látek. Materiál používaný v biomedicínských aplikacích musí splňovat řadu požadavků. Patří sem biokompatibilita a biologická degradace na netoxické produkty v časovém intervalu požadovaném pro aplikaci. Tento materiál by měl podporovat buněčný růst a proliferaci, poskytovat vhodné mechanické vlastnosti a udržovat mechanickou pevnost během regenerace tkáně [5].

Tabulka 2: Polymery používané v lékařských aplikacích [5].

Klasifikace	Polymery
Přírodní biologicky rozložitelné polymery	
Polysacharidy	Deriváty celulózy: karboxymethylcelulóza, ethylcelulóza, acetát celulózy, hydroxypropylmethylcelulóza, škrob, agaróza, alginát, karagenan, kyselina hyaluronová, dextran, chitosan a cyklodextriny
Polymery na bázi bílkovin	Kolagen, želatina a albumin
Syntetické biologicky rozložitelné polymery	
Alifatické polyestery	Kyselina poly (mléčná), kyselina poly (glykolová), poly (hydroxybutyrát), poly (ε-kaprolakton) a poly (dioxanony)
Polyanhydridy	Poly (sebaková kyselina)

Tabulka 3: Polymery používané v lékařských aplikacích pokrač. [5]

Poly (alkylkyanoakryláty)	Poly (iminokarbonáty)
Polyaminokyseliny	Aminokyseliny
Polymery na bázi fosforu	Polyfosfáty, polyfosfonáty, polyfosfazeny
Akrylové polymery	Polymethakryláty, poly (methylemethakrylát), polyhydro (ethylmethakrylát)

1.2 Klasifikace biopolymerů

Biopolymery lze klasifikovat podle různých kritérií. Na základě aplikace se mohou biopolymery dělit na bioplasty, biosurfaktanty, biodetergenty, bioadheziva, bioflokulanty a další.

Podle povahy opakující se jednotky lze biopolymery rozdělit do tří skupin.

polysacharidy (př. celulóza nacházející se, v rostlinách),

proteiny (př. myoglobin nalezený ve svalových tkáních),

nukleové kyseliny (př. DNA, genetický materiál daného organismu) [4].

1.2.1 Bílkoviny

Bílkoviny (proteiny) jsou, makromolekulární sloučeniny a tvoří 50 – 80 % suché hmoty organismů. Jsou to nejhojnější organické sloučeniny. [6], [17], [18].

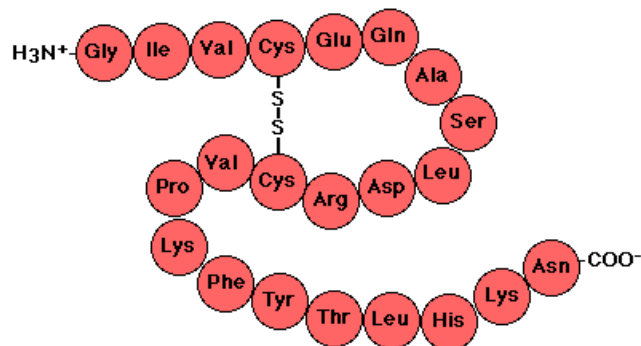
1.2.1.1 Struktura bílkovin

Bílkoviny jsou vybudované z aminokyselin spojených amidovými (peptidovými) vazbami. Kopolymery obsahující méně než 50 α -aminokyselin se nazývají peptidy, kopolymery s vyšším polymeračním stupněm pak proteiny. Charakteristické skupiny postranních řetězců určují biologickou aktivitu, která je ale podmíněna jejich „správným“ prostorovým rozložením. Stavební bílkoviny s vláknitou strukturou musí mít peptidový řetězec uspořádaný do přiměřeného prostorového tvaru. Podmínkou realizace biologické aktivity všech bílko-

vin, je jejich uspořádání do unikátní prostorové struktury. Mezi strukturou bílkovin a jejich funkcemi je neoddělitelná spojitost [6], [21], [23].

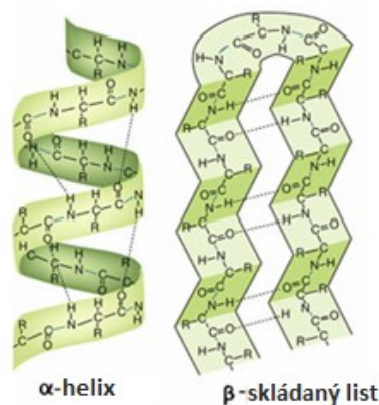
Strukturu bílkovin lze rozdělit do čtyř typů:

1. **Primární struktura** – která je dána pořadím aminokyselin v polypeptidovém řetězci spojených peptidovými vazbami. Je zakódovaná v genech (Obr 1).



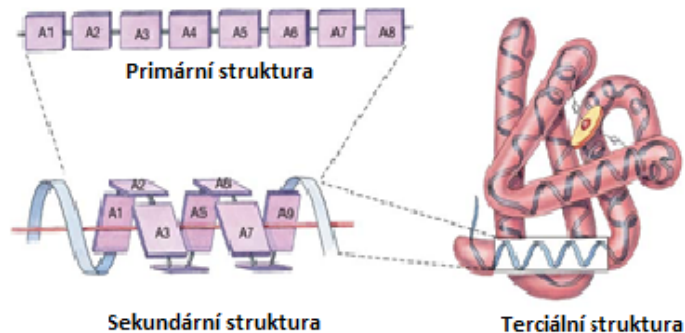
Obrázek 1: Primární struktura bílkovin [13]

2. **Sekundární struktura** – představuje prostorové uspořádání v určitém místě hlavního polypeptidového řetězce bez ohledu na jeho postranní řetězce. Je charakteristická pravidelnými konformacemi. Jsou známy dva hlavní typy, alfa šroubovice a struktura skládaného listu (Obr 2).



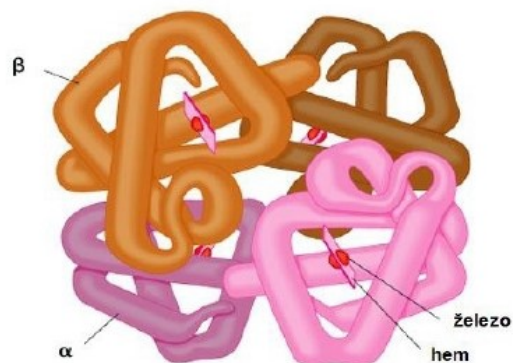
Obrázek 2: Sekundární struktura bílkovin [13]

3. **Terciální struktura** – je trojrozměrná struktura celého polypeptidu (Obr 3).



Obrázek 3: Terciální struktura bílkovin [13]

4. **Kvartérní struktura** – představuje vzájemné uspořádání více samotných polypeptidových řetězců (Obr 4).



Obrázek 4: Kvartérní struktura bílkovin [13]

1.2.1.2 Funkce bílkovin

Funkce bílkovin lze rozdělit do následujících skupin, a to na stavební, transportní, obranné, nebo regulační [17].

Stavební a podpůrnou funkci představují převážně nerozpustné bílkoviny fibrilárního tvaru, které tvoří základní stavební materiál mimobuněčných struktur (kolagen, elastin, keratin) [6], [21].

Transportní a skladovací bílkoviny plní funkce založené na vratné vazbě různých, převážně nízkomolekulárních látek. Patří sem hemoglobin a myoglobin, které zajišťují transport molekulárního kyslíku. Dále sem řadíme transferin transportující železité ionty přes bu-

něčné membrány. Nakonec lze zmínit feritin, na který je vázané zásobní železo ve slezině [6], [21].

Bílkoviny plnicí pohybové funkce se podílí na přeměně chemické energie na mechanickou práci. Patří sem například aktin a myosin. Tyto typy vytvářejí složité komplexy, které katalyzují rozklad energeticky bohatých látek tak, že jejich energie může být využita pro kontrakci vláknitých nadmolekulových komplexů těchto bílkovin [6], [21].

Ochranné a obranné bílkoviny zajišťují ochranu proti cizím makromolekulám nebo buňkám, které chtějí proniknout do vnitřního prostředí (imunoglobuliny, fibrinogen) [6], [21].

V případě funkce regulační a katalytické jsou nejpočetnější skupinou bílkovin enzymy, které ovlivňují rychlost všech biochemicky důležitých reakcí v buňkách i v mimobuněčných prostorech organismu. Do této skupiny patří také bílkovinné hormony, pomocí nichž vyšší organismy regulují tok látek metabolickými dráhami a řídí mnohé další fyziologické funkce [6], [21], [22].

1.2.1.3 Kasein

Kasein je bílkovinou součástí mléka. Patří mezi fosfoproteiny, kde skupiny –OH v něm obsaženého serinu jsou esterifikovány kyselinou fosforečnou, která je vázána ve formě vápenaté soli.

Získává se z mléka vysrážením přídavkem kyselin nebo enzymů. Rozpouští se ve vodných roztocích alkálií a kyselin. Alkalické roztoky kaseinu se využívají jako emulgátory a dispergátory. V technické praxi se kasein využívá pro výrobu lepidel na dřevo a papír, dále pro stabilizaci disperzí a pro výrobu vláken a plastů [2, s. 293 – 300].

1.2.1.4 Keratin

Vlasy, štětiny, srst, vlna, nehty, atd. jsou tvořeny především keratinem. Primární struktura keratinu je na bázi aminokyselin, které jsou spojeny peptidickými vazbami. Sekundární struktura závisí na složení aminokyselin a může se vyskytovat v konformaci α , β a γ . Terciální struktura vzniká ze tří α -helixů propletených v jednu protofibrilu o průměru 2 nm. Charakteristickým znakem α -keratinů je síťování polypeptidových řetězců cysteinem a stejným poměrem aminokyselin histidinu, lysinu a argininu [2, s. 293 – 300].

1.2.1.5 *Kolagen*

Kolagen patří mezi vláknité bílkoviny, s velkou pevností v tahu a malou schopností deformace. Kolagen je nerozpustný ve studené vodě. Zahříváním této bílkoviny ve vodě vzniká želatina, dalším zvyšováním teploty se pak postupně snižuje viskozita a vzniká kliš, označovaný jako glutin. Následným ochlazením koloidní vodné roztoky želatiny a klišu tuhnou. U kolagenu dochází k řadě nevratných změn, které způsobují příčné zesílení a fixaci jednotlivých fibril, zvýšení odolnosti proti biologickému štěpení enzymy, zvýšení hydrotermální stability a zlepšení fyzikálně chemických vlastností [2, s. 293 – 300].

1.2.1.6 *Elastin*

Elastin tvoří na rozdíl od kolagenu ve tkáních síťové struktury, které jsou velmi elastické. Elastická vlákna se pružně deformují působením malé síly a v případě ukončení tohoto silového působení se následně vracejí do původního stavu. Kůže obsahuje 2 až 5 % elastinu v sušině [2, s. 293 – 300].

1.2.2 Polysacharidy

Polysacharidy jsou makromolekulární látky, které jsou nejvíce rozšířené v přírodě. Tyto polymery jsou složeny z mnoha desítek a tisíců molekul monosacharidů, vzájemně propojených glykosidickými vazbami. Mezi hlavní polysacharidy patří celulóza a škrob, které jsou odvozeny od D-glukosy. Celulóza má u rostlin funkci podpůrnou a tvoří rezervní látky jako je škrob a inulin. U živočichů je hlavní zásobní látkou glykogen [2, s. 293 – 300], [6].

1.2.2.1 *Škrob*

Škrob je zásobní polysacharid se sumárním vzorcem $(C_6H_{10}O_5)_n$. Skládá se z glukosových jednotek spojených α -(1→4) glykosidovou vazbou. Postupným enzymovým štěpením škrobu při trávení potravy se uvolňuje glukosa. Škrob je základní zásobní látkou rostlin, z tohoto důvodu je i významnou složkou potravy živočichů. Je složen ze dvou odlišných typů makromolekul, a to šroubovicově svinutých vláken amylozy a větveného amylopektinu [6].

1.2.2.2 *Inulin*

Inulin patří mezi rezervní polysacharidy vyskytující se u některých rostlin. Jeho makromolekula je složena z fruktózových jednotek, proto je snadno stravitelný a vhodný pro diabetiky [6].

1.2.2.3 *Celulóza*

Celulóza je základním stavebním polysacharidem rostlin. Podílí se na tvorbě struktury rostlinných buněčných stěn a buněčných stěn mikroorganismů. Celulóza obsahuje vláknité makromolekuly, které jsou složeny až z 10 000 glukosových jednotek, vázaných β -glykosidovou vazbou. Kvůli této vazbě je celulóza pro lidský organismus nestravitelná, protože trávicí enzymy člověka ji nejsou schopny štěpit. V potravě má celulóza významné místo jako složka vlákniny, která působí v trávicím traktu. Vyrábí se průmyslově pro papírenský průmysl ze dřeva, čistou celulózu je bavlna. Esterifikací volné $-OH$ skupiny se z celulózy vyrábějí nitráty (nitrocelulóza), acetylací acetát celulózy (acetátové hedvábí) [6].

1.2.2.4 *Chitin a chitosan*

Chitin je polysacharid složený z molekul N-acetyl-D-glukosaminu, který může být degradován chitinázou. Chitin je nerozpustný ve své nativní formě, ale částečně deacetylovaná forma chitosanu je ve vodě rozpustná. Jde o biokompatibilní materiál, který vykazuje antimikrobiální aktivitu, stejně jako schopnost absorbovat ionty těžkých kovů. Tento biopolymer je vhodný pro širokou škálu unikátních aplikací, včetně konzervace potravin vůči mikrobiálnímu napadení, tvorby biologicky odbouratelných filmů, přípravy nosičů pro řízené uvolňování aktivních látek, nebo procesů úpravy vody [5].

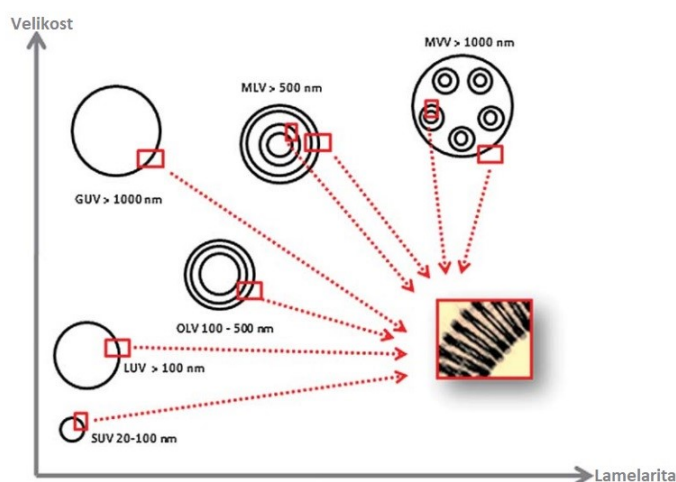
2 FORMY NOSIČŮ

Pro ukotvení a následnou přepravu účinných látek za řízených podmínek uvolňování se využívá mnoho typů nosičů. Ty mohou být rozděleny na vezikulární systémy (lipozomy, niozomy, transferzomy), emulze (mikroemulze a nanoemulze) a dále systémy obsahující mikročástice nebo nanočástice [7]. Tyto nosné systémy mohou plnit řadu funkcí, jako například chránit a tím stabilizovat citlivé aktivní složky vůči různým vnějším vlivům (degradace, teplo, světlo, kyslík), zajistit jejich senzitivní a kontrolované uvolňování na požadované místo, zvýšit penetraci antioxidantů atd.

2.1 Lipozomy

Lipozomy jsou již dnes aplikovány v celé řadě různých odvětví, jako je například potravinářský, kosmetický a farmaceutický průmysl. Lipozomy jsou duté sférické vezikuly, obsahující membránu vytvořenou z fosfolipidové dvojvrstvy. Lipozomální dvojvrstvy jsou nejčastěji tvořeny cholesterolem a fosfolipidy, jejichž nejznámějším zástupcem je lecitin. Tyto struktury jsou využívány pro transport živin do organismu. Podle velikosti a typu struktury lze lipozomy dělit na (Obr 5) [7]:

- malé unilamelární vezikuly (SUV): 20 – 100 nm,
- velké unilamelární vezikuly (LUV): > 100nm,
- obrovské unilamelární vezikuly (GUV): > 1000 nm,
- multilamelární vezikuly (MLV): > 1000 nm [12].



Obrázek 5: Klasifikace lipozomů [12]

Navzdory jejich hydrofilnímu jádru mohou lipozomy pojmout hydrofobní, hydrofilní nebo amfifilní molekuly. Hydrofobní molekuly jsou zachyceny mezi lipidovou dvojrůstvou, zatímco hydrofilní složky mohou být zapouzdřeny do jádra. Amfifilní molekuly zůstávají na rozhraní voda/lipid podle jejich afinity ke složkám lipozomu [7].

Lipozomy upoutaly pozornost vědců jako perspektivní transportní systémy díky jejich biokompatibilitě, biologické rozložitelnosti, snadné přípravě, nízké toxicitě a schopnosti prodloužit životnost produktu. Na druhou stranu, jsou léčiva omezeně rozpustná ve vodě obsažená v lipidové dvojrůstvě rychle uvolňována, což omezuje potenciál lipozomů pro enkapsulaci hydrofobních molekul. Další nevýhodou představuje nízká fyzikální a chemická stabilita v důsledku oxidace a hydrolýzy lipidů [7].

Příprava lipozomů zahrnuje dispergaci lipidových molekul ve vodné fázi za vzniku vezikul a provádí se mechanickými metodami (hydratace fosfolipidového filmu, sonikace, mikrofluidizace, extruze), dále metodou prolipozom-lipozom, lyofilizací, vstřikováním organických rozpouštědel, odpařováním na reverzní fázi a detergenční metodou. Nicméně pouze některé z těchto metod jsou vhodné pro výrobu ve velkém měřítku, kde jsou kladeny vyšší požadavky na řízený, stabilní a reprodukovatelný způsob produkce [8].

2.1.1 Metoda hydratace filmu

Při tomto procesu je připravena směs fosfolipidů v daném organickém rozpouštědle, které je následně odpařeno za tvorby tenkého filmu. Po přidavku vodné fáze vznikají, vezikula různých velikostí, které musí být podrobeny poměrně nákladnému zpracování za účelem snížení polydisperzity a tvorbě definované lipozomální suspenze [8].

2.1.2 Mikrofluidizace

Při tomto postupu se pracuje při tlacích mezi 0 a 200 barů, přičemž je nutno přesně regulovat teplotu pomocí systémů chlazení a zahřívání. Tato technika umožňuje produkci ve velkém měřítku za sterilních podmínek [7].

2.1.3 Metody extruze

Jde o postup, kde se opakovaně protlačuje daná směs přes membrány o definované poréznosti. Metoda se vyznačuje vysokou reprodukovatelností. Ovšem může docházet k zanesení extruzních membrán, což proces prodlužuje a dochází k poměrně velkým ztrátám [8].

2.1.4 Metody odpařování reverzní fáze

Metody jsou charakteristické vysokou rychlostí enkapsulace, ale nevýhoda spočívá ve zbytkovém rozpouštědle a nutnosti použití vhodného míchacího zařízení a čerpadla pro produkci ve větším měřítku [7].

2.1.5 Injekční metody

Tento proces využívá pro přípravu lipozomů vstřikování alkoholického roztoku lipidů do vodné fáze. Prostřednictvím změny parametrů (jako je koncentrace lipidů v ethanolu, průměr vstřikovací jehly, tlak vstřikování a rychlost průtoku vodné fáze) lze připravovat lipozomy o různé velikosti.

Postupně byly vyvinuty různé systémy založené na lipozomech jako například niozomy, transferzomy, ethozomy a dendrozomy [8].

2.2 Niozomy

Niozomy byly původně vyvinuty v 70. letech pro kosmetický průmysl, dnes existují aplikace i ve farmaceutické oblasti. Jsou to biologicky odbouratelné a biokompatibilní vezikuly složené z neionických povrchově aktivních látek, v některých případech i z cholesterolu nebo jeho derivátů. Cholesterol se používá jako aditivum interagující s hydrofilní částí neionické látky. Ovlivňuje některé vlastnosti vezikul, jako je účinnost zapouzdření, doba skladování, uvolňování a stabilita [9].

Za účelem zvýšení stabilizace niozomů mohou být do dvojvrstvy přidány nabitě molekuly, které zajistí prevenci agregace, zvýšení účinnosti zapouzdření a zlepšení propustnosti pokožky. Vezikuly na bázi neionických povrchově aktivních látek jsou více univerzální a méně nákladné v porovnání s fosfolipidy. Vzhledem k odolnosti surfaktantů proti oxidaci a vysokým teplotám se niozomy připravují snadněji než lipozomy [7].

Některé z metod používaných pro přípravu niozomů jsou hydratace tenkého filmu, metody vstřikování organického rozpouštědla, odpařování na reverzní fázi a metody bublin.

V případě metody hydratace filmu se povrchově aktivní látky a další přísady, jako je cholesterol, rozpustí v organickém rozpouštědle v baňce s kulatým dnem. Potom se rozpouštědlo odpaří za použití rotační vakuové odparky a na vnitřní stěně se vytvoří tenký film. Přidá se vodný roztok obsahující aktivní složky a suchý film se hydratuje nad přechodovou teplotou povrchově aktivního činidla. Během hydratace se vytvářejí multilamelární vezikuly [7].

2.3 Transferzomy

Transferzomy byly vyvinuty v roce 1991. Jedná se o deformovatelná vezikula složená z fosfolipidů a aktivátorů, které jsou většinou tvořeny povrchově aktivní látkou s jedním řetězcem s vysokým poloměrem zakřivení, schopným snížit tuhost dvojevrstvy. Díky tomu jsou transferzomy při průniku do kůže elastické a odolné proti prasknutí [7], [10].

Hlavní složkou jsou tedy fosfolipidy, zatímco povrchově aktivní látky jsou obsaženy v koncentracích od 10 do 25 %, alkoholické rozpouštědlo pak v rozsahu od 3 do 10 %. Transferzomy mohou sloužit k enkapsulaci široké škály molekul (např. peptidů, antioxidantů, DNA).

Příprava transferzomů zahrnuje dva základní postupy, a to vortexování-sonikace a rotační odpařování-sonikace [7].

Při metodě vortexování-sonikace se směs lipidů, surfaktantu a aktivní složky promíchá za účelem získání mléčné suspenze. Ta je následně sonikována a vytlačována přes polykarbonátovou membránu [7].

Během metody rotačního odpařování-sonikace se lipidy spolu s aktivátorem rozpustí ve směsi chloroformu a methanolu (2:1, v/v). Potom se rozpouštědlo odstraní na rotační odparce za sníženého tlaku při teplotě 400 °C. Vytvořený lipidový film se hydratuje roztokem obsahujícím účinnou složku, za průběžného míchání po dobu jedné hodiny při laboratorní teplotě. Výsledné vezikuly se nechávají nabotnat, následně jsou sonikovány a extrudovány přes polykarbonátovou membránu [7].

2.4 Ethozomy

Ethozomy jsou fosfolipidové vezikuly s vysokou koncentrací ethanolu (20 – 25 %), které byly poprvé vyvinuty v roce 1997. Stejně jako transferzomy vykazuje tento typ nosiče vysokou deformovatelnost a je schopen proniknout do pokožky. Předpokládá se, že ethanol působí jako prostředek zvyšující propustnost, protože ovlivňuje dvouvrstvou strukturu *stratum corneum*. Ve srovnání s lipozomy jsou ethozomy schopné dodat zapouzdřenou aktivní látku hlouběji do kůže, mají menší velikost, vyšší účinnost enkapsulace a lepší stabilitu. Příprava ethozomů zahrnuje dvě běžné metody, za tepla a za studena, ale také například metodu klasické mechanické dispergace [7], [11].

Při metodě za studena se lipidový materiál za intenzivního míchání rozpustí v ethanolu při pokojové teplotě. Dále se do směsi přidá propylenglykol nebo jiný polyol, který se zahřeje na 30 °C. Následuje postupné přidávání vody. Po zamíchání může být směs sonikována nebo extrudována, aby bylo dosaženo požadované velikosti. Aktivní složka může být rozpuštěna ve vodě nebo ethanolu, v závislosti na vlastnostech [7], [11].

U metody za tepla se lipidy dispergují ve vodě při 40 °C, dokud nevznikne koloidní roztok. Ethanol a glykol se separátně také zahřívají na 40 °C a pak se přidávají do vodné fáze. Poté se postupuje stejným postupem jak u metody za studena, aby se dosáhlo potřebné velikosti [7].

2.5 Emulze

Emulze jsou disperzní systémy, vznikající ze dvou vzájemně nemísitelných kapalin. Jedna z kapalin tvoří kapky (disperzní podíl) v disperzním prostředí druhé kapaliny. Emulze klasifikujeme podle polaritý disperzního prostředí a to na polární označované jako olej ve vodě (O/V) nebo na nepolární, voda v oleji (V/O), dále podle koncentrace disperzního podílu na emulze zředěné, koncentrované a vysoce koncentrované (gelovité) a nakonec podle velikosti dispergovaných částic na makroemulze, mikroemulze a nanoemulze [16], [19].

2.5.1 Mikroemulze

Mikroemulze jsou mikroheterogenní, termodynamicky stabilní, směsi složené nejméně ze tří komponent: oleje, vodné fáze a povrchově aktivních látek. V některých případech se používá další složka, tzv. kosurfaktant. Běžně jsou využívány neionické povrchově aktivní

látky a to zejména vzhledem k jejich dobré kompatibilitě s pokožkou a možností optimalizace hydrofilně-hydrofobní rovnováhy podle požadovaných parametrů. V závislosti na poměru jednotlivých fází existují typy O/V a V/O. Mezi faktory ovlivňující stabilitu mikroemulzí patří mezifázové napětí, charakter fázového rozhraní, entropie a tekutost. Mikroemulze vykazují řadu výhod, jsou termodynamicky stabilní, transparentní a mají nízkou viskozitu. Hlavními průmyslovými oblastmi využití mikroemulzí jsou výroba nanočástic, regenerace ropy, potravinářský a farmaceutický průmysl. Mikroemulze mohou sloužit pro enkapsulaci různých aktivních látek. Mikroemulzní systém s obsahem karotenoidů se například používá k léčbě rakoviny kůže. Byly také vyvinuty kosmetické mikroemulze obsahující dodekanoyl glycerol, který se používá ke zvýšení obsahu melaninu v melanocytech, čímž se zvyšuje pigmentace kůže [14], [15].

2.5.2 Nanoemulze

Nanoemulze obsahují většinou částice o velikosti v rozsahu od zhruba 20 do 200 nm, toto rozmezí ale může být i širší (od 10 do 1000 nm). Nanoemulze vykazují vysokou solubilizující kapacitu a nízkou viskozitu. Ve srovnání s mikroemulzemi jsou to nerovnovážné, termodynamicky nestabilní systémy s tendencí ke spontánní separaci na základní složky. Na druhou stranu jsou nanoemulze charakteristické vysokou kinetickou stabilitou. Nanoemulze mohou být připravovány dvěma způsoby. První zahrnuje použití vysokotlakého homogenizéru, což je spojeno s vysokou energetickou náročností. Do druhé skupiny patří nízkenergetické metody využívající fázového přechodu během emulzifikace. Patří sem metoda EIP (inverzní bod emulze), která probíhá za konstantní teploty, přičemž se mění HLB hodnota systému obsahujícího směs dvou surfaktantů. Další je metoda PIT (teplota fázová inverze), při které zůstává složení konstantní a dochází ke změně teploty [15], [16].

2.5.3 Lipidové nanočástice

Lipidové nanočástice jsou nanoemulzní koloidní disperze O/V, kde je kapalný olej nahrazen tuhým lipidem, v případě pevných lipidových nanočástic (SLN) nebo směsí pevných a kapalných lipidů v případě tvorby nanostrukturovaných lipidových nosičů (NLC) [7].

Lipidové částice lze připravit pomocí různých postupů jako je například vysokotlaká homogenizace, mikroemulzní technika, odpařování rozpouštědla, vstřikování rozpouštědla, fázová inverze nebo sonikace [20].

Jednou z nejpoužívanějších metod je vysokotlaká homogenizace, kdy na počátku dochází k rozpuštění nebo dispergaci účinné látky ve směsi roztavených lipidů. Připravená směs je dispergována v horkém roztoku povrchově aktivní látky, za pomoci vysokorychlostního mixéru. Výsledná emulze pak při této vyšší teplotě prochází přes vysokotlaký homogenezér. Je možno také použít vysokotlakou homogenizaci za studena, kdy se roztavené lipidy obsahující účinnou látku ochladí až do tuhnutí. Poté se hmota rozdrťí, rozemele a disperguje ve studeném roztoku tenzidu. Vytvořená studená suspenze lipidových mikročástic následně prochází vysokotlakým homogenezérem při pokojové teplotě. Vysokotlaká homogenizace má několik výhod ve srovnání s jinými metodami, jelikož nevyžaduje použití organických rozpouštědel a dlouhé procesní časy [7].

U SLN je možno zajistit kontrolované uvolňování, navíc při optimálních podmínkách jsou schopny enkapsulovat jak hydrofilní, tak lipofilní aktivní složky. Nicméně, v důsledku krystalické struktury mají nižší kapacitu pro inkorporaci účinné složky. NLC jsou charakterizovány méně uspořádanou pevnou lipidovou maticí v důsledku přítomnosti směsi kapalných a pevných lipidů. Tato struktura je schopna inkorporovat vyšší množství účinné složky, protože může být umístěna mezi řetězci mastných kyselin, mezi lipidovými vrstvami a také v nedokonalostech lipidové matrice. Lipidové částice jsou většinou vyráběny ze surovin, které jsou obecně uznávané za bezpečné (GRAS, generally recognized as safe), lze tedy předpokládat, že budou biokompatibilní a netoxické. Nevýhody lipidových částic spočívají v tendenci k agregaci v kombinaci s některými jinými složkami. Ve srovnání s lipozomy poskytují lipidové nanočástice lepší stabilitu a podmínky řízeného uvolňování enkapsulovaných molekul, navíc je jejich výroba ve větším měřítku ekonomicky výhodnější [7].

2.5.4 Polymerní nanočástice a mikročástice

Nano/mikročástice se používají k enkapsulaci aktivních složek, buď uvnitř (v jádru) nebo rozptýlené v materiálu, tvořící obal. V literatuře lze nalézt různé definice nanočástic a mikročástic. Někteří autoři uvádějí, že velikost nanočástic by se měla pohybovat mezi 1 a 100 nm, zatímco jiní tvrdí, že rozsah velikostí je mezi 1 a 1000 nm. Nano/mikročástice představuje obecný pojem zahrnující nano/mikrokuličky a nano/mikrokapsle. Nano/mikrokuličky se skládají z disperze aktivní složky v polymerní matici, zatímco nano/mikrokapsle slouží jako zásobníky, které obsahují rozdílné vrstvy složené z jádra a oba-

lu. Tak vzniká fyzická bariéra, která zabraňuje kontaktu účinné látky s vnějším prostředím matricí a prostředím matricí a senzitivnější látky jsou tak chráněny proti vlhkosti, pH, světlu, kyslíku a jiným molekulám přítomným v systému. Obzvláště nanočástice jsou často aplikovány jako konzervanty a antibakteriální činidla v kosmetice [7].

Příprava nano/mikročástic se provádí různými metodami, například odpařováním nebo extrakcí rozpouštědla, mezifázovou polymerací, sprejovým sušením. Sprejové sušení je jednou z nejčastěji používaných mikroenkapsulačních technik. Roztok, suspenze nebo emulze obsahující materiál, který má tvořit jádro a obal, se homogenizují a následně jsou připraveny do zařízení pro sprejové sušení. Potom může být proces rozdělen do tří kroků: (1) atomizace kapalného roztoku, (2) kontakt jemných kapiček s horkým proudem plynu pro odpaření rozpouštědla, (3) separace a sběr prášku. Sprejové sušení je relativně jednoduchý proces, s nízkými provozními náklady. Na druhou stranu, tato metoda představuje vyšší náklady a možnost ztrát látek s nízkou teplotou varu. Navíc konečný produkt nemusí mít jednotnou velikost, což vyžaduje další kroky zpracování [7].

Nanočástice mají větší tendenci agregovat vzhledem k jejich velké povrchové ploše a možným vzájemným interakcím. Význam hraje i velikost částic, aktivní složky enkapsulované v menších částicích mají snazší přístup k vnější fázi, což může vést k jejich rychlejšímu uvolňování difúzí. [7].

Pro přípravu polymerních nano a mikročástic jsou využívány různé materiály. Například nylonové mikrokuličky se používají v kosmetických make-upech a v přípravcích pečujících o pokožku. Díky velikosti částic těchto systémů a úzké distribuci velikostí zajistí dobrou přilnavost produktu. Jejich chemická inertnost jim umožňuje enkapsulovat jak hydrofilní, tak lipofilní složky, včetně vitamínů, slunečních filtrů, zvlhčovačů, fragancí a mnoha dalších aktivních látek, jako je retinylpalmitát, D-panthoneol, kyselina askorbová, tokoferylacetát a dimethikon. Nylonové částice obsahují 40 až 50 % vody, a proto mohou sloužit i jako nosič aktivních látek ve zvlhčujících rtěnkách, kde působí i jako prevence migrace tukových částic. Byly úspěšně aplikovány také jako nosiče vitamínu E, kde zajistily zvýšenou koncentraci vitamínu v epidermis, následné pomalé uvolňování a stabilizaci vitamínu. Mohou být použity v kombinaci s různými organickými chemickými složkami a minerálními slunečními filtry, což umožní snížení koncentrace filtru při zachování účinnosti [15].

Byly také testovány mikročástice na bázi vaječného albuminu o velikosti 222 μm s obsahem vitamínu A ($15,7 \pm 0,8 \%$), které byly použity k přípravě krémů typu O/V. Při in vitro a in vivo studiích bylo prokázáno prodloužené uvolňování tohoto vitamínu [15].

3 TYPY AKTIVNÍCH LÁTEK

Aktivní látky jsou látky převážně organického původu, které jsou uvolňovány z různých forem nosičů. Mají různé specifické účinky, jako například antioxidační, ochranné, zpevňující, vonné, zvlhčující atd. Následující kapitoly obsahují výčet aktivních látek používaných nejen v kosmetických aplikacích.

3.1 Vitamíny/antioxidanty

Antioxidanty jsou skupina látek, které zpomalují, popřípadě oddalují oxidační procesy v organismu nebo směsích, v nichž se vyskytují. Jsou přidávány zejména do prostředků, které obsahují tuk. Příklady běžně využívaných přírodních antioxidantů a jejich zdrojů jsou uvedeny v Tabulce 3 [26].

Tabulka 4: Příklady přírodních antioxidantů [7].

Klasifikace	Antioxidanty	Zdroj
Vitamíny	Vitamín C	Jablko, brokolice, citrusová kůra, česnek, pepermint.
	Vitamín E	Olivy a olivový olej, palmový olej, dýňová semínka, slunečnicové semínka a slunečnicový olej.
	Quercetin	Černý pepř, cibule, pórek, brokolice, borůvky, červené víno.
Polyfenoly	Resveratrol	Červené víno, hroznové bobule a semena, arašídy.
	Kyselina rosmarinová	Pepermint, rozmarýn, majoránka, šalvěj, tymián.
	Lycopen	Meruňky, grapefruity, guava, meloun, papája a mrkev.
Karotenoidy	Lutein	Špenát, listový salát, hrášek, pomeranč, kapusta, mrkev.

3.1.1 Retinol neboli vitamin A (VA)

Retinol neboli vitamin A se v kosmetice nejvíce využívá do přípravků, jako jsou krémy, kožní séra a přípravky proti stárnutí, působí jako antioxidant a zlepšuje vzhled suché nebo poškozené kůže snížením šupinatění a obnovením pružnosti. Enkapsulace vitamínu A do různých nosičů byla předmětem mnoha studií [24].

Například Lee a kol., se zabývali enkapsulací retinolu do anorganických mikročástic na bázi tetraethyl orthosilikátu, kde byl retinol součástí vnitřní fáze složení emulze O/V. Připravený systém prokázal pomalejší uvolňování retinolu do prostředí a vyšší enkapsulační účinnost [27].

Retinol byl také inkorporován do nanočástic chitosanu. Bylo prokázáno, že stabilita retinolu díky enkapsulaci vzrostla 1600krát.

Dong-Gon a kol. [28], studovali zapouzdření retinolu do nanočástic chitosanu pro kosmetické a farmaceutické aplikace a rekonstituci do vodných roztoků. Ukázalo se, že rozpustnost retinolu může být díky enkapsulaci do nanočástic chitosanu zvýšená více než 1600krát.

3.1.2 Kyselina askorbová (vitamin C)

Kyselina askorbová má řadu biologických, farmaceutických a dermatologických funkcí. Podporuje biosyntézu kolagenu, způsobuje redukci melaninu, zachycuje volné radikály a zvyšuje imunitu. Tyto funkce úzce souvisí s antioxidantními vlastnostmi této sloučeniny. Vitamin C je však velmi nestabilní na vzduchu, vůči vlhkosti, světlu, teplu, iontům kovů, kyslíku a zásaditosti a snadno se rozkládá na biologicky neaktivní sloučeniny. Aplikace vitamínu C v oblasti kosmetiky, dermatologických přípravků a léčiv jsou proto omezené. Z těchto důvodů je předmětem studií zvýšení stability vitamínu C, a to právě prostřednictvím enkapsulace do vhodného nosiče [24].

3.1.3 α -Tokoferol neboli vitamin E (VE)

α -Tokoferol je široce využíván jako silný antioxidant v mnoha lékařských a kosmetických aplikacích. Nevýhodou je ovšem jeho značná nestabilita vůči světlu, teplu a působení kyslíku. Jako perspektivní se opět ukázal proces enkapsulace do různých typů matic, a to zejména na bázi biokompatibilních materiálů [24].

3.1.4 Katechin

Katechiny patří mezi fenoly a jsou hlavními antioxidanty v zeleném čaji. Nevýhodou je jejich slabá penetrace do kůže, což omezuje jejich praktické aplikace [24].

Studie Wisuitiprot a kol., nevýhodou je jejich slabá penetrace do kůže, což omezuje jejich praktické aplikace a zlepšují stabilitu katechinů vůči enzymatickým změnám [29].

3.1.5 Kofein

Kofein patří do skupiny purinů a alkaloidů. Stále více se využívá v kosmetice díky své vysoké biologické aktivitě. Bývá aplikován jako účinná látka v přípravcích proti celulitidě, má potenciální antioxidační vlastnosti, chrání buňky před UV zářením a zpomaluje proces stárnutí kůže, zvyšuje mikrocirkulaci krve v kůži a také stimuluje růst vlasů [24].

Cangueiro a kol., úspěšně enkapsulovali kofein do alginátových mikrokapslí za účelem zlepšení absorpce. Bylo prokázáno, že aplikovaná metoda mikroenkapsulace kofeinu metodou emulgate/vnitřní gelace může být alternativou transdermálního podávání tohoto léčiva [30].

3.1.6 Kyselina rosmarinová (RA)

Kyselina rosmarinová patří mezi estery kyseliny kávové, která vykazuje řadu zajímavých biologických vlastností, např. antioxidační, anti-karcinogenní, antimikrobiální a protizánětlivé účinky. Navzdory své silné antioxidační aktivitě má omezené použití v kosmetice kvůli nízké rozpustnosti ve vodě, změnám barvy a chemické nestabilitě. Lepší stability bylo dosaženo inkorporací RA do mikročástic na bázi polykaprolaktonu pomocí metody odpařování emulzního rozpouštědla [31].

3.1.7 Resveratrol

Další aktivní látkou je resveratrol, což je přirozeně se vyskytující polyfenol, využívaný pro různé aplikace na pokožku. Jedná se o antioxidant, navíc působí protizánětlivě a vykazuje účinky proti stárnutí pleti. Na druhou stranu, resveratrol má nízkou bio dostupnost, což je spojeno s jeho špatnou rozpustností ve vodě, nízkou stabilitou vůči environmentální zátěži a jeho slabé účinnosti transportu do cílového místa, tak aby bylo dosaženo požadovaného

zdravotního účinku. Enkapsulace nabízí potenciální řešení pro zvýšení rozpustnosti resveratrolu, jeho stabilizaci a zlepšení jeho bio dostupnosti [24].

3.1.8 Kyselina linolová (LA)

Kyselina linolová (nebo vitamin F) je nenasycená mastná kyselina, která se používá jako emolient a zahušťovadlo v kosmetice. Má antioxidační a protizánětlivé účinky. Bylo také prokázáno, že kyselina linolová je účinná při regulaci buněk a ochraně kožní bariéry. Dále je známo, že kyselina linolová má bělicí účinek na hyperpigmentovanou kůži. V důsledku její nízké rozpustnosti ve vodných roztocích bývá tato kyselina často zapouzdřena v liposomech, což vede ke zvýšení účinku a tudíž k možnosti snížení koncentrace této aktivní látky [24].

3.1.9 Lykopen

Lykopen, lipofilní karotenoid, je znám jako účinný antioxidant přispívající k ochraně kožní bariéry. Lykopen je také pigment a může být použit pro dodání požadované barvy pokožky. Ovšem, je velmi nestabilní vůči světlu a vlhkosti [24].

Luxsuwong a kol., ve své studii izolovali lykopen z rajčat a zakomponovali jej do vezikulárního transportního systému na bázi cholesterolu, derivátu kyseliny askorbové-6-palmitátu a dicetylfosfátu za použití metody hydratace tenkého filmu. Výsledný komplex vykazoval vyšší stabilitu a účinnost v zachycování volných radikálů než v případě samotného roztoku lykopenu [32].

3.2 UV filtry

UV filtry chrání produkty před poškozením absorpcí, odrazem nebo rozptylem paprsků UV záření. Při použití UV filtrů jako složky do opalovacích přípravků slouží tyto sloučeniny jako ochrana pokožky před UV paprsky, které mohou způsobit zarudnutí kůže nebo zrychlené stárnutí pokožky (fotoaging) a mohou být příčinou vzniku rakoviny kůže. Na druhou stranu však mnohé UV filtry pronikají do kůže, což způsobuje různé iritace, fotoalergické a foto-toxické reakce. Tento fakt má za následek neustálou potřebu vývoje nových bezpečnějších opalovacích přípravků [24].

Marcato a kol., se zabývali přípravou a charakterizací lipidových nanočástic na bázi cetyl-palmitátu a polykaprolaktonu s enkapsulovaným UV filtrem benzofenonem-3 [33].

Ve studii Scalia a kol., byly připraveny mikrokapsle s enkapsulovaným UVB filtrem ethylhexylmethoxycinnamátem (EHMC) a UVA filtrem butylmethoxydibenzoylmethanem (BMDBM, Avobenzone). Enkapsulací bylo dosaženo omezení potenciálního toxikologického rizika a zároveň zachování účinku UV filtrů [34].

3.3 Esenciální oleje/vonné látky

Esenciální oleje jsou těkavé aromatické sloučeniny získávané většinou z rostlinných zdrojů. Používají se především v kosmetických aplikacích jako vonné látky, ale některé éterické oleje lze použít i pro hojení pokožky nebo aromaterapii. Tyto sloučeniny mohou být enkapsulovány za účelem ochrany proti odpařování nebo oxidaci způsobené teplem, světlem a vlhkostí. Jako příklady esenciálních olejů, resp. účinných látek v nich obsažených, které lze využít pro inkorporaci do různých nosičů lze uvést kafr, citronellal, eukalyptol, limonen nebo mentha piperita [24].

3.4 Humektanty

Humektanty jsou látky používané k přímému zvýšení obsahu vody, především ve stratum corneum, popřípadě k doplnění látek s přirozeným hydratačním účinkem, které jsou odstraňovány například mytím pokožky. Patří sem močovina, kyselina glykolová, kyselina salicylová, kyselina mléčná, pantenol atd. [26].

3.4.1 Močovina

Močovina je přirozenou složkou stratum corneum a může být považována za penetrující zvlhčující látku, která má vysoký osmotický účinek a je běžně používána v péči o pleť a dermatologických přípravcích. Hlavní nevýhodou použití močoviny v kosmetických emulzích je však její nedostatečná stabilita ve výrobcích obsahujících vodu, což vede k jejímu rozkladu a následně pak ke změně barvy a celkové nestabilitě systému. Také odpařování vehikula způsobuje, že močovina krystalizuje na povrchu kůže. Produkty močoviny musí být udržovány v kyselém pH, aby se zabránilo rozkladu močoviny na amoniak, ale produkty kyselé močoviny mohou vést k pálení [24].

3.4.2 Kyselina glykolová

Kyselina glykolová se používá v mnoha kosmetických přípravcích jako zvlhčující činidlo. Topické systémy s enkapsulovanou kyselinou glykolovou mohou optimalizovat pH pokožky, stimulovat tvorbu nových buněk a sloužit tak k vyhlazení a prosvětlení pleti [24].

Pro enkapsulaci kyseliny glykolové byly testovány různé systémy, jako jsou lipozomy, lipozomy modifikované přidáním chitosanu a mikrokuličky chitosanu a chitosanové mikročástice [35].

3.4.3 Kyselina salicylová

Kyselina salicylová je využívána při léčbě velmi suché pokožky a také napomáhá snižovat příznaky akné. Ovšem pokud by byla aplikována přímo, může působit jako mírně až silně iritující složka. Z toho důvodu je řešením její enkapsulace do nosičů, například lipozomů. Vybrané aktivní látky včetně nosičů a metod přípravy jsou shrnuty v Tabulce 4 [24].

Tabulka 5: Příklady enkapsulace aktivních látek [24].

Třída/funkce	Název	Enkapsulační materiál	Enkapsulační metoda	Reference
Vitamin/antioxidant	Retinol	Glyceryl behenát SLN	Ztuhnutí taveniny	[36]
	Retinyl palmitát			
	Retinol	Chitosan	Odpařování rozpouštědla	[28]
	Kyselina askorbová	ZnO/SiO ₂	Koprecipitace	[36]
	α-tokoferol	Gladiin	Desolvatace	[37]
Fenol/antioxidant	Katechin	Chitosan	Emulze vody v silikonu	[29]
Purin, alkaloid/antioxidant	Kofein	Alginát	Emulgace/vnitřní gelace	[30]
Ester kyseliny kávové/antioxidant	Kyselina rosmarinová	Polykaprolakton	Odpařování emulzního rozpouštědla	[31]
Polyfenol/antioxidant	Resveratrol	Transferyzomy s povrchově aktivními látkami	Hydratace tenkého filmu	[38]
Vitamin/emolient	Kyselina linolová	Lipozomy nehydrogenovaných sójových bobů, fosfolipidů a fosfatidylcholinu.	Vysokotlaký homogenizátor	[39]
	Lykopen	6-palmitát kyseliny askorbové, cholesterol a dicetylfosfát	Odpařování rozpouštědla	[32]
Sluneční filtr	Benzofenon-3	Cetylpalmitát SLN, poly (-kaprolakton)	Horká vysokotlaká homogenizace	[33]
		Karnaubský vosk, isodecyl oleát NLC	Horká vysokotlaká homogenizace	[40]
	Oktylmethoxycinnamát	Poly (-kaprolakton)	Odpařování rozpouštědla	[41]
		Kyselina stearová, glycerylbehenát	Emulzifikace	[34]
UV Filtr, Pigment	Oxid titaničitý	Lipozomy	Zachycení lipozomů	[42]
Esenciální olej	Mentha piperita	Chitosan, kyselina glykolová	Koacervace	[43]
	kafir, citronellal, eukalyptol, limonen	Ethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a poly (vinylalkohol)	Odpařování rozpouštědla	[44]
Humektanty	Močovina	Poly(lactic-co-glycolic acid)	Odpařování rozpouštědla	[45]
	Kyselina glykolová	Lipozomy modifikované chitosanem	Metoda odpařování v reverzní fázi	[35]
	Kyselina salicylová	Lecitin, cholesterol	Hydratace tenkého filmu	[46]

4 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ UVOLŇOVÁNÍ AKTIVNÍCH LÁTEK

Mezi faktory, které určují mechanismus a kinetiku uvolňování léčiva z matricových systémů patří rozpustnost, koncentrace, molekulová hmotnost, velikost částic a tvar [25].

4.1 Rozpustnost aktivní látky

Rozpustnost aktivní látky závisí na její chemické struktuře, fyzikálně-chemické povaze funkčních skupin a na změnách v jeho stereo-chemické konfiguraci a polymorfní formě. Difuzivita rozpuštěné látky závisí na chemickém gradientu napříč médiem, což je funkce rozpustnosti. Aktivní látka s vysokou rozpustností tedy vykazuje rychlejší uvolňování, zatímco v případě špatně rozpustných látek ($< 0,01$ mg / ml) není dosaženo efektivního uvolňování z důvodu jejich špatné rozpustnosti [25].

Pro zlepšení rozpustnosti bylo využito mnoho metod, jako například použití povrchově aktivních látek, příprava komplexů mezi aktivní látkou a různými polymery, nebo výběr různých typů nosných systémů. V případě matrice obsahující nerozpustná aktivní činidla převládá eroze/rozrušení polymeru, zatímco u rozpustných aktivních látek je kinetika uvolňování závislá na příslušné kombinaci difúzních a erozních mechanismů. Difúze prakticky nepřispívá k uvolňování nerozpustných aktivních látek [25].

4.2 Koncentrace aktivní látky

Zvýšení koncentrace aktivní látky při konstantním množství polymeru většinou vede ke zvýšení rychlosti uvolňování v důsledku vyššího chemického gradientu. Vztah mezi koncentrací aktivní látky, rozpustností a tím pádem i kinetikou uvolňování lze vyjádřit pomocí příslušných gradientů objemových zlomků vody, polymeru a aktivní látky [25].

4.3 Molekulová hmotnost a velikost

Je známo, že difúzní koeficient aktivní látky je jedním z nejdůležitějších faktorů, které řídí kinetiku uvolňování. Tento koeficient je zásadně závislý na obsahu vody, kdy se postupně mění z téměř nuly v suché matrici na maximální hodnoty v případě, kdy je nosná matrice zcela hydratovaná. Také platí, že difúzní koeficient závisí molekulové hmotnosti, průměrné velikosti molekuly enkapsulované látky a na viskozitě difúzního media. U látek

s molekulovou hmotností větší než 500Da se předpokládá slabá difuzivita v hydrofilních maticích [25].

4.4 Velikost částic a tvar

Další faktory, jako je velikost částic a tvar molekul aktivních látek, také ovlivňují mechanismus a rychlost uvolňování, a to zejména z důvodu rozdílu v účinné povrchové ploše a tedy i vnitřní rychlosti rozpouštění [25].

5 KOMERČNÍ PRODUKTY

V dnešní době již existuje řada společností zabývajících se vývojem různých enkapsulačních technologií. To souvisí také s širokou nabídkou komerčních produktů s obsahem aktivních látek, jež se mají kontrolovaným způsobem uvolňovat a transportovat na místo určení. Jedná se zejména o produkty kosmetického a farmaceutického průmyslu. Některé firmy a komerční přípravky budou zmíněny v následujícím textu.

5.1 Tagra Biotechnologies (Izrael)

Společnost Tagra Biotechnologies vyvinula RNDTM patentovanou mikroenkapsulační technologii, která nabízí dostatečnou stabilitu, účinnost a kontrolované uvolňování [24].

5.1.1 SunCapsTM

SunCapsTM jsou inovativní zapouzdřené UV filtry, hermeticky uzavřené v rezistentních průhledných polymerních nosičích na bázi celulózy, které zlepšují profil ochrany proti UV záření, zabraňují nadměrnému pronikání do kůže a zvyšují fotostabilitu. Sortiment enkapsulovaných UV filtrů SunCapsTM zahrnuje avobenzon, oktylmethoxycinnamát, oxybenzon, octisalát, homosalát, oxid zinečnatý, oxid titaničitý [47].

5.1.2 Cameleon capsTM

Společnost Tagra RNDTM nabízí i další produkty, jako jsou například výroby řady CameleonTM Caps, které jsou na bázi celulózy a obsahují enkapsulované pigmenty. Tyto kapsle jsou vhodné pro gely, emulze O/V, prášky, pěny, formulace s vysokou hodnotou SPF a další. Pigment je díky enkapsulaci maskován a přípravek si tak zachovává světlý odstín. Uvolňování probíhá na základě mechanického tlaku [47].

5.2 Vantage Inc. (Englewood, USA)

Vantage Inc. Je společnost, nabízející ideální a unikátní nosný systém pro účinné látky. Jejich pozoruhodné účinky mohou zlepšit hmatový a vizuální vzhled různých kosmetických a osobních výrobků [48].

5.2.1 InstaScent™

Zajímavou aplikaci představuje produkt InstaScent™. Jde o speciální tiskovou suspenzi, používanou při úpravách papíru. Výrobek je aplikován jako matný povrchový nátěr, který při poškrábání například nehtem nebo hranou mince uvolňuje vůni [48].

5.3 Natural Odours & Polymers Pvt. Ltd. (Indie)

Tato společnost se specializuje na výrobu různých typů nosičů aktivních látek ve formě mikrokapslí, mikročástic, globulí atd. pro enkapsulaci aktivních látek s potenciálním využitím zejména v produktech osobní péče [24].

5.3.1 Řada Sphera™ Milliglobules

Tyto nosiče vyrobené z obnovitelných mořských zdrojů umožňují širokou škálu možností inkorporace aktivních látek. Částice představují ideální a jednoduchý nosný systém pro účinné látky v krémech, pleťových lotionech, gelech, čistících prostředcích na tělo, šamponech, kondicionérech, vlasových gelech, mycích přípravcích na obličej, v očních gelech a přípravcích pro péči o nohy. Tyto globule se snadno poruší při mírném působení tlaku, a tím dojde k uvolnění enkapsulované aktivní látky, která se následně beze zbytku vstřebá do pokožky. Velikost částic je mezi 200 – 2500 mikrony [49].

5.3.2 Řada Sphera™ Microsphere Triclosan

Tato standardizovaná řada nabízí možnosti pro enkapsulaci látek typu, emulgátorů, vitamínů, bylinných extraktů, vůní rozpustných v oleji atd. Díky dokonale sférickému tvaru představují atraktivní vzhled pro spotřebitele. Velikost částic je v rozmezí 200 – 400 mikrony, ovšem je možno připravit na zakázku i částice o větší velikosti [49].

5.4 Hyaluron Sensation Cream (Phyris)

Jedná se o denní hydratační krém s postupným uvolňováním kyseliny hyaluronové. Tento krém poskytne pleti maximální vlhkost a hydrataci. Napomáhá odstranit napětí pleti a vrásky způsobené dehydratací. Plet' má být po použití tohoto krému zdravá a hydratovaná [50].



Obrázek 6: Denní hydratační krém [50]

INGREDIENTS:

Aqua (Water), Glycerin, Pentylene Glycol, Squalane, Cetearyl Alcohol, Octyldodecanol, Isostearyl Isostearate, Butyrospermum Parkii (Shea) Butter, Oleyl Erucate, Canola Oil, Cetearyl Glucoside, Cyclopentasiloxane, Imperata Cylindrica Root Extract, Steareth-21, Sucrose Palmitate, Cyclohexasiloxane, Glyceryl Stearate, Theobroma Cacao (Cocoa) Seed Butter, Dimethicone, Hydrogenated Coco-Glycerides, Orbignya Oleifera Seed Oil, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Diethylhexyl Syringylidene Malonate, Glyceryl Linoleate, Tocopheryl Acetate, Xanthan Gum, Sodium Cetearyl Sulfate, Tremella Fuciformis Sporocarp Extract, Disodium EDTA, Sodium Hydroxide, Carbomer, Caprylyl Glycol, Caprylic/Capric Triglyceride, Citric Acid, Sodium Hyaluronate, Tocopherol, Hydrogenated Palm Glycerides Citrate, Potassium Sorbate, Benzyl Alcohol, Hexyl Cinnamal, Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde, Citronellol, Linalool, Benzyl Salicylate, Alpha-Isomethyl Ionone, Limonene, Geraniol, Parfum (Fragrance), CI 60730 (Ext. Violet 2), CI 42090 (Blue 1), CI 19140 (Yellow 5) [50].

5.5 Soskin paris C-Vital Intensive Care Antiwrinkles (Soskin)

Intenzivní krém na vrásky obsahující vitamín C a retinol v chitosanových mikrokapskách, dále pak rostlinný glycerin, olej z meruňkových jader, včelí vosk a UV filtry (proti UVB/UVA záření). Tyto aktivní látky přispívají k omlazení, obnovení, pružnosti a hydrataci kůže a k vyhlazení vrásek. Tento krém je doporučován pro všechny typy pleti s příznaky stárnutí [51].



Obrázek 7: Anti-aging krém na obličej [51]

5.6 Therapy (Eurosirel)

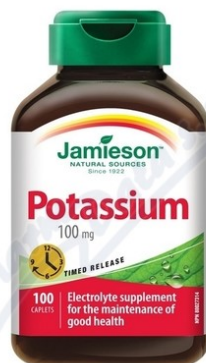
Jde o produkt s prodlouženým uvolňováním aktivních látek do pokožky (listnatec, vinná réva, pupečník a jírovec), které účinně snižují nepříjemný pocit únavy a těžkosti nohou. Doporučená doba použití je 12 – 24 hodin [52].



Obrázek 8: Therapy náplast [52]

5.7 Jamieson Draslík (Jamieson)

Tablety Jamieson Draslík obsahují jako hlavní aktivní látku draslík, který postupným uvolňováním (6 – 8 hodin) přispívá k udržení optimálního krevního tlaku, k normální činnosti nervové soustavy a svalů [53].



Obrázek 9: Tablety Jameison Draslík [53]

INGREDIENTS:

Glukonan draselný, celulóza, fosforečnan vápenatý, rozpustná celulóza, polyethylenglykol, sorbitol, rostlinný stearan hořečnatý, karnaubský vosk, rostlinná kyselina stearová, hydroxypropylcelulóza [53].

5.8 Nutred Carnitine Activity Drink (Nutred)

Jedná se o osvěžující nápoj vyrobený z pramenité vody, bez cukru a s přísadkou energetických látek, jako jsou kofein a taurin, který slouží pro podporu fyzického výkonu. Efektivně napomáhá hydrataci organismu během zátěže [54].



Obrázek 10: Nutred Carnitine Activity Drink [54]

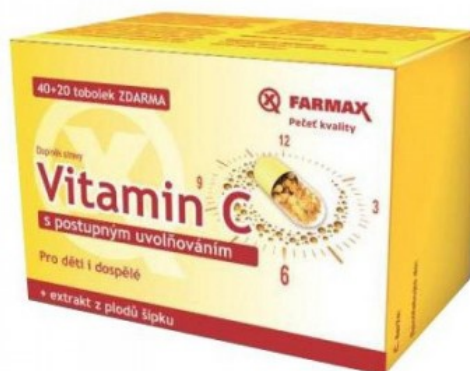
INGREDIENTS:

Příchuť červený pomeranč:

voda, emulze pomeranč: (aroma, barviva E 129 a E 102 – mohou nepříznivě ovlivňovat činnost a pozornost dětí.), stabilizátor polydextróza, regulátor kyselosti kyselina citronová, taurin, L-karnitin, emulze bílá (stabilizátory E 1450 a E445), konzervanty sorban draselný a benzoan sodný, sladidla acesulfam K a sukralóza, kofein [54].

5.9 Farmax Vitamin C (SVUS Pharma a.s.)

Farmax vitamín C je doplněk stravy s postupným uvolňováním aktivní látky kyseliny L-askorbové ve formě mikropelet. Vitamín C přispívá hlavně k normální funkci imunitního systému, ke snížení únavy a vyčerpání [55].



Obrázek 11: Farmax vitamín C [55]

INGREDIENTS:

Vitamin C (kyselina L-askorbová), obal: želatina, extrakt z plodů šípku (Rosa canina), zahusťovadla: hydroxypropylmethylcelulóza, ethylcelulóza a polyvinylpyrolidon [55].

5.10 ProbioLact (Pharmaceutical biotechnol)

ProbioLact je doplněk stravy obsahující vyvážený komplex 5 různých kmenů živých mikroorganismů. Tyto přátelské bakterie, které se přirozeně vyskytují ve střevní mikroflóře, napomáhají s trávením potravy a zároveň působí jako prevence proti jiným choroboplod-

ným bakteriím. Přípravek ProbioLact obsahuje ještě vitamín C, který napomáhá k normálnímu energetickému metabolismu a k normální funkci imunitního systému [56].



Obrázek 12: Probiolact [56]

INGREDIENTS:

Probiotické kultury (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus sporogenes, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus biofilm), fruktooligosacharidy, vitamín C, hydroxypropylmethylcelulosa a stearan hořečnatý. Složení tobolky: hydroxypropylmethylcelulosa a barvivo oxid titaničitý [56].

5.11 Infadolan (Herbacos Recordati s.r.o.)

Přípravek Infadolan je mast pro zevní použití obsahující vitamín A a vitamin D2 v bezvodém mastném základu. Mast je vhodná k urychlení hojení ran a obnovy pokožky. Používá se na neinfikované drobné rány, oděrky, popáleniny I. stupně, na suchou popraskanou kůži. Infadolan napomáhá léčbě atopické dermatitidy, používá se jako prevence na opruzení u dětí i dospělých [57].



Obrázek 13: Mast Infadolan [57]

Léčivými látkami jsou retinoli acetat a ergocalciferolum. Pomocné látky (mast'ový základ): bílý vosk, tuk z ovčí vlny (lanolin), bílá vazelína [57].

5.12 Fixaplast Herpes (Alfa Vita)

Jedná se o náplast na opary, která tvoří pružný, ultratenký disk ve tvaru kolečka. Obsahuje hypoalergenní lepidlo s výtažkem z čajovníku *Melaleuca alternifolia*, který má silné antiseptické účinky. Tato náplast poskytuje ochranu jemné tkáni rtů proti šíření nákazy, úlevu od bolesti a zamezuje tvorbě strupu [58].



Obrázek 14: Náplast Fixaplast Herpes [58]

ZÁVĚR

Z důvodu stále rostoucích požadavků spotřebitelů jsou v současnosti vyvíjeny nové technologie za účelem přípravy multifunkčních produktů s různými přidanými hodnotami. V důsledku toho je značná pozornost orientována na problematiku řízeného uvolňování aktivních látek.

Úvod bakalářské práce je věnován přehledu materiálů běžně používaných pro přípravu nosičů, jsou zde klasifikovány biopolymery a jejich význam v různých odvětvích, jako je zdravotnictví, kosmetika, potravinářství. Další část je zaměřena na formy nosičů, například lipozomy, niozomy, transferzomy, ethozomy, emulze, lipidové a polymerní částice, a možnosti jejich přípravy. V neposlední řadě je pozornost soustředěna na typy aktivních látek jako jsou antioxidanty, vitamíny, UV filtry, esenciální oleje, humektanty a faktory, které ovlivňují jejich uvolňování.

Cílem práce byl také průzkum komerčně dostupných produktů, které fungují na bázi uvolňování aktivních látek. Z toho důvodu, jsou příklady těchto přípravků, stejně jako společností, zabývajících se enkapsulačními technologiemi, uvedeny v závěrečné kapitole.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] LAKKIS, Jamileh M. *Encapsulation and controlled release technologies in food systems*. Second edition. Hoboken, NJ, USA: Wiley Blackwell, [2016]. ISBN 9781118733523.
- [2] MLEZIVA, Josef a Jaroslav KÁLAL. *Základy makromolekulární chemie: celostátní vysokoškolská učebnice pro studenty vysokých škol technických oborů 28-10-8 Technologie výroby a zpracování polymerů*. Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1986.
- [3] VODRÁŽKA, Zdeněk. *Biopolymery*. Praha: Československá akademie věd, 1969.
- [4] SNEHA, M., OLUWATOBI, S., OLUWAFEMI, NANDAKUMAR K., SABU, T. and SANDILE, P. S. 2016 Chapter 3 Biopolymers – Application in Nanoscience and Nanotechnology. Recent Advances in Biopolymers Edited by Farzana Khan Parveen. ISBN 978-953-51-2255-5, Publisher: InTech, DOI: 10.5772/60630
- [5] AUGUSTINE, R., RAJENDRAN, R., CVELBAR, U., MOZETIČ, M., and GEORGE, A. 2013 Biopolymers for Health, Food, and Cosmetic Applications, in Handbook of Biopolymer-Based Materials: From Blends and Composites to Gels and Complex Networks (eds S. Thomas, D. Durand, C. Chassenieux and P. Jyotishkumar), Wiley-VCH Verlag GmGH et Co. KGaA, Weinheim, Germany. Doi: 10.1002/9783527652457.ch27
- [6] KOLÁŘ, Karel, Jiří POSPÍŠIL a Milan KODÍČEK. *Chemie II (organická a biochemie) pro gymnázia*. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1997. ISBN 80-85937-49-2.
- [7] COSTA, Raquel, Lúcia SANTOS, Stéphane FONTANAY, et al. Delivery systems for cosmetics - From manufacturing to the skin of natural antioxidants. Powder Technology. 2017, 322: 402-416. DOI:10.1016/j.powtec.2017.07.086. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032591017306320>
- [8] Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8(1):102. Published 2013 Feb 22. doi:10.1186/1556-276X-8-102

-
- [9] Niosomes from 80s to present: The state of the art. ScienceDirect [online]. Copyright ©, 2013 [cit. 2019-05-17]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001868613001711?via%3Dihub>
- [10] BHARDWAJ, Vineet, et al. Transfersomes ultra flexible vesicles for transdermal delivery. International journal of pharmaceutical sciences and research, 2010, 1.3: 12-20.
- [11] VERMA, Poonam; PATHAK, K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. Journal of advanced pharmaceutical technology & research, 2010, 1.3: 274.
- [12] LAOUINI, A., a kol. Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art. Journal of Colloid Science and Biotechnology [online]. 2012, vol. 1, issue 2, [cit. 2014-12-29]. DOI: 10.1166/jcsb.2012.1020.]
- [13] JANČOVÁ P., Presentace ze semináře Biochemie, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická
- [14] FANUN, Monzer. *Microemulsions: properties and applications*. Boca Raton: CRC Press, c2009. Surfactant science series, v. 144. ISBN 1420089595.
- [15] PATRAVALE, V. B.; MANDAWGADE, S. D. *Novel cosmetic delivery systems: an application update*. International journal of cosmetic science, 2008, 30.1: 19-33.
- [16] EGNER P. 2018 Přednášky z předmětu Kosmetické výroby, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická
- [17] KALIA, Susheel a Luc AVÉROUS. *Biopolymers: biomedical and environmental applications*. Hoboken, N.J.: Wiley, c2011. ISBN 978-0470639238.
- [18] VELÍŠEK, Jan a Jana HAJŠLOVÁ. *Chemie potravin*. Rozš. a přeprac. 3. vyd. Tábor: OSSIS, 2009. ISBN isbn978-80-86659-15-2.
- [19] TADROS, Tharwat F. *Emulsion formation and stability*. Weinheim: Wiley-VCH, [2013].

-
- [20] MÜLLER, Rainer H.; RADTKE, Magdalene; WISSING, Sylvia A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced drug delivery reviews*, 2002, 54: S131-S155.
- [21] Protein Function. *Scitable* [online]. © Nature Education, 2014 [cit. 2019-05-17]. Dostupné z: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/protein-function-14123348>
- [22] KOUTNÝ M. 2017 Přednášky z předmětu Biochemie, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická
- [23] Protein Structure. *Particle Sciences* [online]. Technical Brief, 2009 [cit. 2019-05-]. Dostupné z: https://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_8.pdf
- [24] Francisca Casanova & Lúcia Santos (2016) Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application – a review, *Journal of Microencapsulation*, 33:1,1-17, DOI: 10.3109/02652048.2015.1115900
- [25] Varma, M. V., Kaushal, A. M., Garg, A., & Garg, S. (2004). Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems. *American Journal of drug delivery*, 2(1), 43-57.
- [26] RUDOLF O. 2018 Přednášky z předmětu Kosmetické prostředky a přísady, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická.
- [27] Lee MH, Oh SG, Moon SK, Bae SY. Preparation of silica particles encapsulating retinol using O/W/O multiple emulsions. *J Colloid Interface Sci*, 2001; 240:83-89.
- [28] Dong-Gon K, Young-II J, Changyong C, Sung-Hee R, Seong-Koo K, Mi-Kyeong J, Jae-Woon N. Retinol-encapsulated low molecular water-soluble chitosan nanoparticles. *Int J Pharm*, 2006; 319(1-2):130-8.
- [29] Wisuitiprot W, Somsiri A, Ingkaninan K, Waranuch N. In vitro human skin permeation and cutaneous metabolism of catechins from green tea extract and green tea extract-loaded chitosan microparticles. *Int J Cosmet Sci*, 2011; 33(6):572-9.
- [30] Canguero M, Carvalho P, Rosado C, Reis CP. 2011. In vitro transdermal delivery of drug loaded alginate microspheres. I National Symposium on Nanoscience and

Biomedical Nanotechnology, Lusophone University of Humanities and Technology, Lisbon, Portugal.

- [31] Kim HJ, Kang KC, Pyo HB, Jeong HH. Microencapsulation of rosmarinic acid using polycaprolactone and various surfactants. *Int J Cosmet Sci*, 2010; 32(3):185-91.
- [32] Luxsuwong D, Indranupakorn R, Wongtrakul P. Preparation of vesicles entrapped lycopene extract. *J Oleo Sci*, 2014;63(6): 645-52.
- [33] Marcato P, Caverzan J, Rossi-Bergmann B, Pinto EF, Machado D, Silva RA, Justo GZ, Ferreira CV, Durán N. Nanostructured polymer and lipid carriers for sunscreen. Biological effects and skin permeation. *J Nanosci Nanotechnol*, 2011; 11(3):1880-6.
- [34] Scalia S, Mezzena M, Ramaccini D. Encapsulation of the UV filters ethylhexyl methoxycinnamate and butyl methoxydibenzoylmethane in lipid microparticles: Effect on in vivo human skin permeation. *Skin Pharmacol Physiol*, 2011; 24(4):182-9.
- [35] Perugini P, Genta I, Pavanetto F, Conti B, Scalia S, Baruffini A. Study on glycolic acid delivery by liposomes and microspheres. *Int J Pharm*, 2000; 196(1):51-61.
- [36] Yang JH, Lee SY, Han YS, Park KC, Choy JH. Efficient transdermal penetration and improved stability of L-ascorbic acid. *Bull Korean Chem Soc*, 2003; 24(4):499-503.
- [37] Duclairoir C, Orecchioni A, Depraetere P, Nakache E. Alpha-tocopherol encapsulation and in vitro release from wheat gliadin nanoparticles. *J Microencapsul*, 2002; 19(1):53-60.
- [38] Scognamiglio I, Stefano D, Campani V, Mayol L, Carnuccio R, Fabbrocini G, Ayala F, Rotonda M, Rosa G. Nanocarriers for topical administration of resveratrol: A comparative study. *Int J Pharm*, 2013; 440(2):179-87.
- [39] Yasutami S, Hiromichi I, Hideya A, Atsuko R, Naoto O, Naomichi B, Taketoshi M. Skin whitening effect of linoleic acid is enhanced by liposomal formulations. *Biol Pharm Bull*, 2004; 27(4):591-4.

-
- [40] Lacerda SP, Cerize NNP, Re MI. Preparation and characterization of carnauba wax nanostructured lipid carriers containing benzophenone-3. *Int J Cosmet Sci*, 2011; 33:312-21.
- [41] Alvarez-Román R, Barré G, Guy RH, Fessi H. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: Preparation and photoprotection. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001; 52(2):191-5.
- [42] Bennat C, Müller-Goymann CC. Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter. *Int J Cosmet Sci*, 2000; 22(4):271-83.
- [43] Anchisi C, Meloni MC Maccioni AM. Chitosan beads loaded with essential oils in cosmetic formulations. *J Cosmet Sci*, 2006; 57(3):205-14.
- [44] Aurapan S, Supason W, Natchanun L, Teerakiat K, Sunatda A. High loading fragrance encapsulation based on a polymer-blend: Preparation and release behavior. *Int J Pharm*, 2010; 391 (1-2):267-73.
- [45] Haddadi A, Aboofazeli R, Erfan M, Farboud ES. Topical delivery of urea encapsulated in biodegradable PLGA microparticles: O/W and W/O creams. *J Microencapsul*, 2008; 25(6):379-86.
- [46] Bhalerao S, Harshal A. Preparation, optimization, characterization, and stability studies of salicylic acid liposomes. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003; 29(4):451-67.
- [47] Tagra Biotechnologies. 2015. Available at: <http://www.tagra.com>. Accessed on 12 May 2015.
- [48] Lipo Technologies. 2015. Available at: <http://www.lipotechnologies.com>. Accessed on 12 May 2015.
- [49] Natural odours and Polymers Pvt., Ltd. 2015. Available at: <http://www.naturalodours.com>. Accessed on 13 May 2015.
- [50] Phyris kosmetika - Hyaluron Sensation Cream. [online]. Copyright © 2019 Bed of roses s.r.o. [cit. 05.05.2019]. Dostupné z: <http://www.phyris-kosmetika.cz/cz/hyaluron-sensation-cream>.

-
- [51] Intenzivní péče proti vráskám s vitamínem C a retinolem. *Lékařská kosmetika* [online]. Copyright © Kosmetika4U, všechna práva vyhrazena [cit. 05.05.2019]. Dostupné z: <https://www.kosmetika4u.cz/soskin-paris-c-vital-intensive-care-anti--wrinkles-50-ml/>
- [52] Therapy náplast proti únavě a těžkosti nohou 12ks. *Nej lékárna* [online]. Copyright ©, 2019 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <http://www.nej-lekarna.cz/therapy-naplast-proti-unave-a-tezkosti-nohou-12ks~z3707172.html>
- [53] JAMIESON Draslík 100mg s postupným uvol.tbl.100. Lékárna Magnolia.cz [online]. Copyright © 2019 [cit. 05.05.2019]. Dostupné z: <https://www.lekarna-magnolia.cz/3146942-jamieson-draslik-100mg-s-postupnym-uvol-tbl-100>.
- [54] Specifikace NUTREND Carnitine Activity Drink s kofeinem 750ml - Heureka.cz. Spalovače tuků - Heureka.cz [online]. Copyright © 2007 [cit. 05.05.2019]. Dostupné z: <https://spalovace-tuku.heureka.cz/nutrend-carnitine-activity-drink-s-koferinem-750ml/specifikace/#section>.
- [55] Farmax Vitamin C s postupným uvolňováním 60 tobolek. *Dr. Max* [online]. © Dr. Max Lékárna, 2018 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <https://www.drmax.cz/vitamin-c-s-postupnym-uvolnovanim-tob-60>
- [56] ProbioLact 30 tobolek. *SLéky.cz* [online]. © Apotek, 2019 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <https://www.sleky.cz/probiolact-30-tobolek>
- [57] Infadolan mast 30g. *Dr. Max* [online]. © Dr. Max Lékárna, 2018 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <https://www.drmax.cz/infadolan-mast-30g>
- [58] Fixaplast HERPES náplast na opary 15 ks. *Dr. Max* [online]. © Dr. Max Lékárna, 2018 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <https://www.drmax.cz/naplast-fixaplast-herpes-na-opa>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Da	Dalton.
DNA	Deoxyribonukleová kyselina.
EIP	Inverzní bod emulze.
GRAS	Generally recognized as safe.
GUV	Obrovské unilamelární vezikuly.
HLB	Hydrofilně-lipofilní rovnováha.
LUV	Velké unilamelární vezikuly.
MLV	Multilamelární vezikuly.
NLC	Nanostructured lipid carriers.
O/V	Emulze typu olej ve vodě.
PBS	Fosfátový pufr.
PIT	Teplotní fázová inverze.
SLN	Solid lipid nanoparticles.
SPF	Sun Protection Factor.
SUV	Malé unilamelární vezikuly.
UV	Ultrafialové záření.
V/O	Emulze typu voda v oleji.

SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obrázek 1: Primární struktura bílkovin [13]</i>	17
<i>Obrázek 2: Sekundární struktura bílkovin [13]</i>	17
<i>Obrázek 3: Terciální struktura bílkovin [13]</i>	18
<i>Obrázek 4: Kvartérní struktura bílkovin [13]</i>	18
<i>Obrázek 5: Klasifikace lipozomů [12]</i>	22
<i>Obrázek 6: Denní hydratační krém [50]</i>	42
<i>Obrázek 7: Anti-aging krém na obličej [51]</i>	43
<i>Obrázek 8: Therapy náplast [52]</i>	43
<i>Obrázek 9: Tablety Jameison Draslík [53]</i>	44
<i>Obrázek 10: Nutred Carnitine Activity Drink [54]</i>	44
<i>Obrázek 11: Farmax vitamín C [55]</i>	45
<i>Obrázek 12: Probiolact [56]</i>	46
<i>Obrázek 13: Mast Infadolan [57]</i>	47
<i>Obrázek 14: Náplast Fixaplast Herpes [58]</i>	47

SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1: Hlavní třídy biopolymerů používaných v potravinářském průmyslu [5].....</i>	14
<i>Tabulka 2: Polymery používané v lékařských aplikacích [5].</i>	15
<i>Tabulka 2: Polymery používané v lékařských aplikacích pokrač. [5]</i>	16
<i>Tabulka 3: Příklady přírodních antioxidantů [7].</i>	31
<i>Tabulka 4: Příklady enkapsulace aktivních látek [24].</i>	37