

Lyotropní kapaln  krystaly a jejich potenciál pro kosmetiku a farmacii

Viktoriiia Komashka

Bakal rsk  práce
2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologick 

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

Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Viktoriia Komashka**
Osobní číslo: **T21868**
Studijní program: **B0711A130009 Materiály a technologie**
Specializace: **Biomateriály a kosmetika**
Forma studia: **Kombinovaná**
Téma práce: **Lyotropní kapalné krystaly a jejich potenciál pro kosmetiku a farmaci**

Zásady pro vypracování

Vypracujte literární rešerši na zadané téma.
Stručně charakterizujte micelární agregáty, podrobněji se věnujte kapalným krystalickým systémům, klasifikaci jednotlivých typů, stabilitě a reologickým vlastnostem.
Zaměřte se na jejich využití a význam pro kosmetický a farmaceutický průmysl.

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

Seznam doporučené literatury:

- [1] RAPALLI, V. K., WAGHULE, T., HANS, N. a kol. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders. *Journal of Molecular lipids* 2020, 0167-7322.
- [2] SHAN, X., LUO, L., YOU, J. Recent advances in versatile inverse lyotropic liquid crystals. *Journal of Controlled Release* 2022, 348, 1-21.
- [3] CHOUNTOULESI, M., PISPAS, S. a kol. Lyotropic liquid crystalline nanostructures as drug delivery systems and vaccine platforms. *Pharmaceutics* 2022, 15, 429.
- [4] ZHANG, W., LIU, L. Study on the formation and properties of liquid crystal emulsion in cosmetic. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications* 2013, 3, 139-144.
- [5] AHMADI, D., MAHMOUDI, N., HEENAN, R. a kol. The influence of co-surfactants on lamellar liquid crystal structures forms in creams. *Pharmaceutics* 2020, 12, 864.

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

Datum zadání bakalářské práce: **5. února 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **17. května 2024**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Lucie Urbánková, Ph.D.
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ AUTORKY BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

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

Prohlašuji,

- že jsem na bakalářské práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautorka.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studentky: Viktoriia Komashka

.....
podpis studentky

ABSTRAKT

Bakalářská práce se zaměřuje na problematiku lyotropních kapalných krystalů (LLC) a jejich význam pro farmaceutický a kosmetický průmysl. Po motivačním úvodu následuje klasifikace kapalných krystalů, popis amfifilních molekul a jejich chemických a fyzikálních vlastností. Dále jsou rozebrány faktory ovlivňující uspořádání LLC a přehled výrobních technik. V poslední kapitole jsou popsány praktické aplikace LLC ve farmacii, kde zlepšují stabilitu, biodostupnost a řízené uvolňování léčiv, a v kosmetice, kde zlepšují hydrataci a účinnost aktivních složek. Součástí práce je také zhodnocení výhod a komplikací spojených s výrobou, skladováním a aplikacemi produktů na bázi kapalně krystalických systémů. Na závěr jsou uvedeny příklady komerčních kosmetických produktů s obsahem LLC.

Klíčová slova: lyotropní kapalně krystalové systémy, kubosomy, hexasomy, mezofáze, lamelární emulze, uvolňování léčiv, kosmetika, farmacie

ABSTRACT

The bachelor thesis focuses on the topic of lyotropic liquid crystals (LLC) and their importance for the pharmaceutical and cosmetic industry. A motivational introduction is followed by a classification of liquid crystals, a description of amphiphilic molecules and their chemical and physical properties. Factors influencing the arrangement of LLCs and a review of the production techniques are also discussed. The last chapter describes practical applications of lyotropic liquid crystals, particularly in pharmaceuticals, where they improve stability, bioavailability and controlled drug release, and in the cosmetic industry, where they boost hydration and enhance efficacy of active ingredients. The bachelor thesis also includes an assessment of the advantages and complications associated with the manufacture, storage and applications of products based on liquid crystalline systems. Finally, examples of commercial cosmetic products containing LLCs are provided.

Keywords: lyotropic liquid crystals, cubosomes, hexosomes, mesophases, lamellar emulsions, drug release, cosmetics, pharmaceuticals

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat své vedoucí doc. Ing. Janě Sedlařikové, Ph.D. za odborné vedení, obrovskou trpělivost, za její čas, rychlost a cenné rady, kterými mi přispěla k vypracování této bakalářské práce. Dále bych tímto chtěla vyjádřit poděkování své rodině a kamarádům, zejména Marcele Coufalové (budoucí Bc. Marcele Coufalové) za velkou podporu.

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

OBSAH

ÚVOD.....	9
1 KAPALNÉ KRYSTALY	10
1.1 HISTORIE.....	10
1.2 KLASIFIKACE KAPALNÝCH KRYSTALŮ.....	11
1.2.1 Klasifikace podle orientace částic.....	11
1.2.2 Klasifikace podle způsobu vytvoření krystalické fáze.....	13
2 AMFIFILNÍ MOLEKULY	16
2.1 MICELÁRNÍ AGREGÁTY	18
2.2 KRITICKÝ AGREGAČNÍ PARAMETR.....	19
2.3 KONCENTRACE TENZIDŮ, KRITICKÁ MICELÁRNÍ KONCENTRACE.....	21
2.4 KRAFFTOVA TEPLOTA A BOD ZÁKALU	22
3 VÝROBA A VLASTNOSTI LYOTROPNÍCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ.....	24
3.1 VÝROBNÍ TECHNIKY	24
3.1.1 Příprava kubosomů a hexasomů.....	25
3.2 VLASTNOSTI LYOTROPNÍCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ.....	27
3.2.1 Reologie	28
3.3 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ USPOŘADÁNÍ LYOTROPNÍ KAPALNĚ KRYSTALICKÉ FÁZE.....	31
3.3.1 Vnitřní faktory.....	31
3.3.2 Vnější faktory.....	32
4 PRAKTICKÝ VÝZNAM.....	34
4.1 FARMACEUTICKÝ PRŮMYSL	34
4.1.1 Lokalizace léčiv a jejich uvolňování.....	35
4.1.2 Aplikace léčiv.....	37
4.2 KOSMETICKÝ PRŮMYSL.....	40
4.2.1 Kapalně krystalické emulze	41
4.2.2 Aplikace v anti-age kosmetice	44
4.3 VÝHODY A NEVÝHODY POUŽITÍ KAPALNĚ KRYSTALICKÝCH SYSTÉMŮ	46
4.3.1 Výhody.....	46
4.3.2 Nevýhody	47
4.4 KOMERČNÍ KOSMETICKÉ PRODUKTY DOSTUPNÉ NA TRHU ČR.....	47
4.4.1 Atopalm MLE krém	47
4.4.2 Sérum na oční okolí Opti Crystal Cosmedix.....	48
4.4.3 Lamelární emulze na vlasy.....	49
ZÁVĚR	51

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	52
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	64
SEZNAM OBRÁZKŮ	66

ÚVOD

Předložená bakalářská práce je zaměřena na studium lyotropních kapalných krystalů (LLC) a jejich význam pro farmaceutický a kosmetický průmysl, zejména jako nosičů léčiv a aktivních kosmetických složek.

Můj zájem o tuto oblast pramení z mého profesního zaměření na kosmetickou praxi a poradenství v oblasti péče o pleť. Jako praktikující kosmetička se často setkávám se situacemi, kdy i přes bohaté znalosti o potenciálech určitých ingrediencí pro zlepšení stavu a vzhledu kůže a přítomností produktů na trhu nabízejících tyto formulace, se často ukazuje, že kosmetické produkty nejsou tak účinné, jak bychom si přáli. Hlavním důvodem je, že použitý doručovací systém není optimální, může vykazovat určitou nestabilitu a neschopnost cíleně doručit aktivní látky do požadovaného místa účinku. Díky mé práci v kosmetickém oboru jsem si uvědomila význam inovací a pokroku v doručovacích systémech, které jsou klíčové pro stabilitu a účinnost aplikovaných produktů.

Cílem této bakalářské práce bylo zhodnotit možnosti, jak mohou lyotropní kapalně krystaly překonat tyto bariéry a poskytnout nové strategie pro efektivnější doručování a větší biologickou dostupnost aktivních složek, což by mohlo znamenat průlom v oblasti kosmetických a farmaceutických aplikací.

1 KAPALNÉ KRYSTALY

Je známo, že termodynamické systémy se vždy snaží dosáhnout stavu maximální entropie s minimální možnou energií. Právě tato rovnováha dvou protichůdných sil rozhoduje o míře uspořádanosti nebo neuspořádanosti systému.

Pevné krystaly mají obvykle uspořádanou strukturu a jejich molekuly vykazují polohové a směrové uspořádání. Naproti tomu molekuly, které tvoří kapalinu, jsou v jejím objemu rozmístěny náhodně a nemají ani polohové, ani směrové uspořádání.

Kapalné krystaly lze definovat jako mezistavy hmoty neboli mezofáze na rozhraní mezi izotropní kapalinou a pevným krystalem. Jejich molekuly nebo molekulové skupiny se označují jako mezogeny (a vykazují orientační, a v některých případech i polohové uspořádání). Tyto materiály tečou jako kapalina, nejsou ale izotropní a mají charakteristické optické vlastnosti pevných krystalů [1].

1.1 Historie

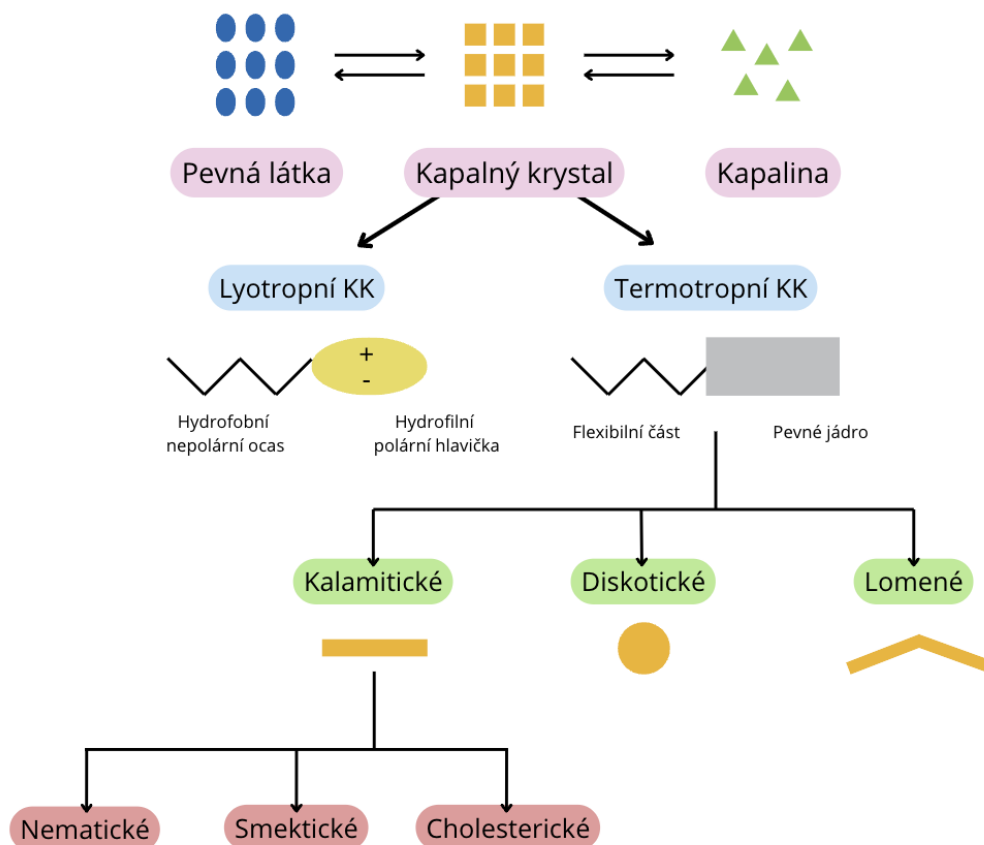
Příběh kapalných krystalů začíná na konci 19. století, kdy se rakouský botanik Friedrich Reinitzer věnoval výzkumu cholesterolu v rostlinných tkáních. Molekula cholesterolu se skládá z nepolárního steroidního jádra s uhlovodíkovým řetězcem a polární hydroxylové skupiny. Bylo zjištěno, že cholesterol benzoát (cholesteryl ester kyseliny benzoové) získaný extrakcí z mrkve má dva „body tání“. Bod tání je definován jako teplota, při níž dochází k fázovému přechodu dané látky ze skupenství pevného do skupenství kapalného. Původně pevný cholesterol benzoát při ohřevu nad 145,5°C taje v zakalenou kapalnou fázi a pak při 178,5°C přechází v čistou kapalnou fázi, přičemž první kapalina projevuje optickou aktivitu, tj. je schopna stáčet rovinu lineárně polarizovaného světla. Následně byla tato fáze označena jako fáze „fließende Kristalle“ – tekuté krystaly. První publikace o mezofázích byly zveřejněny v roce 1888 Friedrichem Reinitzerem [2] a následně 1889 Otto Lehmannem [3], který ve spolupráci s Reinitzerem zkoumal optické vlastnosti kapalných krystalů za pomoci polarizačního mikroskopu.

V roce 1853 vědci Mettenheimer, Virchow a Valentin pozorovali mezofáze při zkoumání nervových vláken. Při vložení myelinu (lipoprotein, látka obalující axony nervových buněk) do vody se tvořila opticky aktivní tekutá substance. V té době ovšem ještě nebyla rozpoznána spojitost tohoto jevu s fázovým přechodem.

Později v roce 1922 francouzský mineralog George Freidel [4] klasifikoval kapalné krystalické materiály na různé typy: nematické, smectické, cholesterické atd.

1.2 Klasifikace kapalných krystalů

Kapalné krystaly jsou většinou klasifikovány do dvou skupin, na termotropní a lyotropní krystaly, přičemž dále lze rozlišovat podskupiny, v závislosti na uspořádání a orientaci jednotlivých částic (viz Obr. 1).



Obrázek 1. Typy kapalných krystalů na základě jejich strukturních charakteristik

Upraveno podle [5]

1.2.1 Klasifikace podle orientace částic

Molekuly tvořící kapalné krystaly vykazují jedinečnou kombinaci vlastností, tj. určitou uspořádanost a pohyblivost. Dané projevy závisí na orientaci a polohovém uspořádání jednotlivých molekul.

Různé fáze kapalných krystalů hrají významnou roli při sestavování biomolekul, např. smectické fáze ve fosfolipidové dvojvrstvě v buňce, cholesterické fáze v DNA nebo nematické fáze v chitinu, kolagenu, celulóze [5].

Nematické fáze

Nejjednodušším a nejméně uspořádaným typem kapalných krystalů jsou nematické krystaly (z řečtiny *nema* = nitkovitý, vláknitý), které se se při mikroskopickém pozorování vyznačují nitkovitými defekty. Jednotlivé molekuly jsou orientovány společným směrem reprezentovaným jednotkovým vektorem n neboli direktorem (Obr. 2a) a jejich polohy jsou výměnné v trojrozměrném prostoru [6]. Pro lepší představu lze porovnat jejich uspořádanost a pohyblivost s tužkami uloženými v dlouhé krabici.

Díky vysoké pohyblivosti vykazují nematické fáze nízkou viskozitu, velmi podobnou izotropním kapalinám, s tím rozdílem, že rovnoběžnost dlouhých os vyvolává anizotropii z hlediska optických vlastností (dvojlom), elektrické a magnetické vodivosti a dalších fyzikálních vlastností [7]. Jejich hlavní oblastí použití jsou elektronické displeje.

Smektické fáze

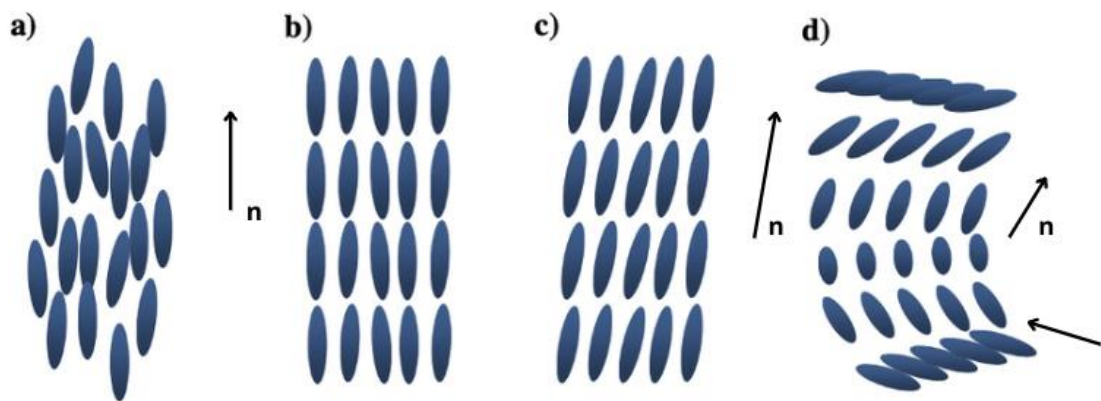
Další z kapalně krystalických fází jsou smektické fáze (z latiny *smecticus* – čištění, mající vlastnosti jako mýdlový povrch). Při nižších teplotách se tepelné vibrace molekul snižují, což umožňuje vyšší organizaci. Kromě orientačního uspořádání si smektické fáze zachovávají určitý stupeň polohového uspořádání, přičemž zůstávají tekuté.

Molekuly se uspořádávají do vrstev a uvnitř každé této vrstvy dochází k výměně molekul: krystal teče podél těchto rovin (tzv. dvojrozměrná kapalina). Příkladem projevu dané vlastnosti je model tekuté mozaiky a lipidové rafty v plazmatické membráně buňky, což umožňuje volnou pohyblivost lipidů a proteinů a redistribuci funkčních molekul na různá místa dvojvrstvy podle potřeby.

Jak je znázorněno na Obr. 2. (b, c), molekuly se mohou ve vrstvách orientovat osou kolmou k rovině vrstvy (SmA) nebo nakloněnou (SmC). Tento náklon může být od vrstvy k vrstvě stejný, střídavý nebo se plynule otáčet ve šroubovici, což vede k široké škále smektických fází [8].

Cholesterické fáze

Třetím typem kapalných krystalů jsou cholesterické nebo též chirální fáze. Molekuly v těchto fázích mají chiralitu, která vede k postupné změně orientace direktoru z jedné vrstvy mezogenů do druhé: každá vrstva má molekuly trochu pootočené vzhledem k vrstvě pod ní [6]. Tato rotace vede ke vzniku šroubovicových sestav mezogenů (viz Obr. 2. d).



Obrázek 2. Schematické zobrazení fází kapalných krystalů:

(a) nematická, (b) smektická A – SmA, (c) smektická C – SmC, (d) cholesterická fáze
[9]

1.2.2 Klasifikace podle způsobu vytvoření krystalické fáze

Kapalné krystaly lze také dělit v závislosti na fyzikálně-chemických parametrech zodpovědných za fázové přechody [6].

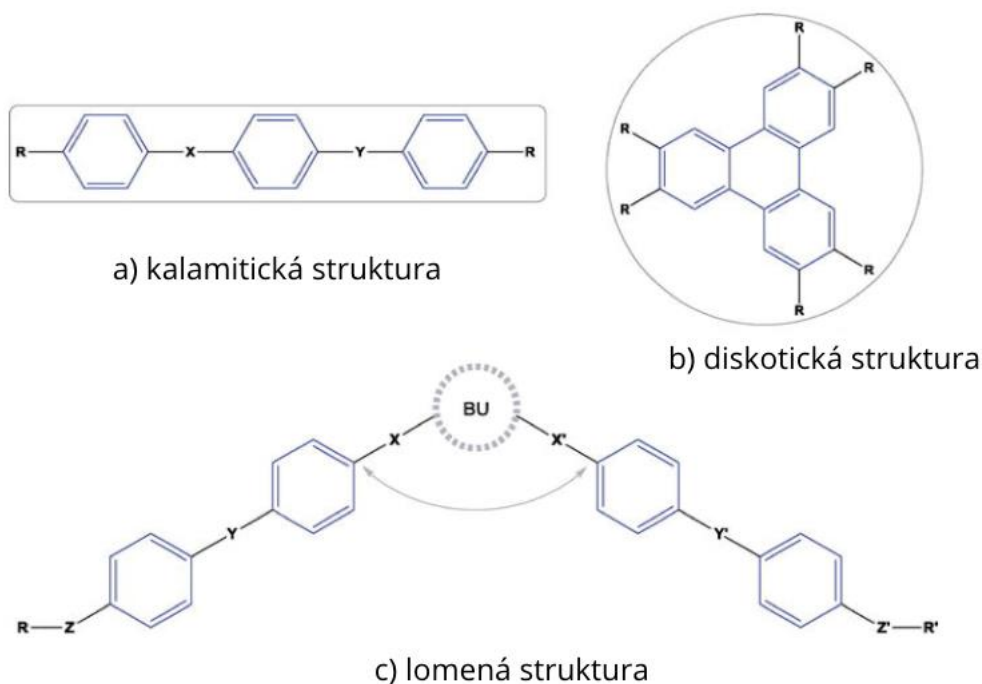
Obecně přechod do kapalné krystalické fáze může nastat:

- a) změnou teploty – v případě termotropních kapalných krystalů;
- b) přidáním vhodného rozpouštědla k mezogenům a regulací jejich koncentrace – v případě lyotropních kapalných krystalů.

Termotropní kapalné krystaly

Tyto struktury jsou často používanými kapalnými krystaly, které jsou hojně studovány pro své optické vlastnosti. Obecně platí, že krystaly při zahřívání ztrácejí svou polohovou a orientační uspořádanost, čímž přecházejí do izotropní kapalné fáze. U termotropních krystalů je míra uspořádanosti závislá na teplotě.

Příkladem molekulární geometrie spojené s termotropními kapalnými krystaly jsou tyčinky, disky a banánovité tvary (Obr. 3). Termotropní látky se hojně využívají v displejích s nízkými energetickými náklady (LCD) a v mnoha senzorových zařízeních [7].



Obrázek 3. Typické struktury termotropních kapalných krystalů:
(a) kalmitická (tyčinkovitá), (b) diskotická (diskovitá) a (c) lomená (banánovitá).

Upraveno podle [7]

Liotropní kapalně krystaly

Kapalně krystaly je možné vytvářet také rozpouštěním mezogenů v rozpouštědle (nejčastěji ve vodě). Vzniká tak dvou nebo vícesložkový systém – lyotropní kapalně krystal. Zde hraje koncentrace jednotlivých složek roztoku podobnou roli jako teplota u termotropních kapalně krystalů. Přeměny jedné mezofáze na druhou lze dosáhnout změnou koncentrace rozpouštědla [10].

Důležitou vlastností lyotropních kapalně krystalů je samoorganizace amfifilních molekul do supramolekulárních agregátů. Při různém složení a teplotě lze pozorovat poměrně velké množství mezofází: při nižších koncentracích mezogenů se tvoří sférické, případně kubické micely a dvojvrstvy. Při vyšších koncentracích se mezogeny organizují do složitějších struktur s jedno-, dvou- nebo trojrozměrným polohovým uspořádáním [6].

Přestože neexistuje mnoho zařízení založených na lyotropních, jejich fyzikálně-chemické vlastnosti jsou zajímavě propojeny s biologií a pochopení těchto vlastností má význam pro zlepšení některých technologických aspektů výroby a využití kosmetiky, spotřební chemie a potravin.

Navíc se lyotropní kapalné krystaly používají pro výrobu systémů pro rozpuštění a podávání léčiv. Lyotropní systémy jsou schopny poskytnout ochranu před oxidací a hydrolyzou biomolekulám, zejména peptidové a proteinové povahy [1, 10].

Další typy kapalných krystalů

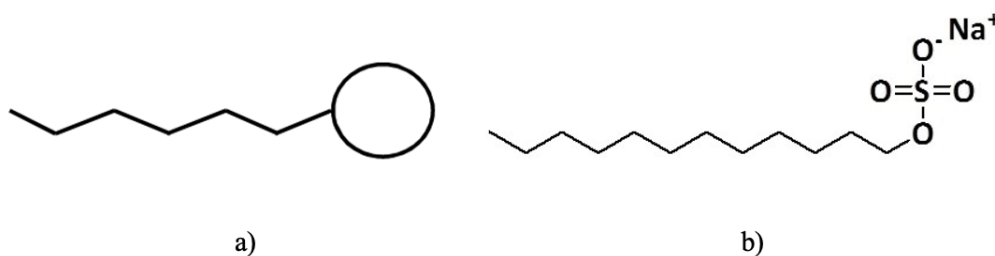
Nedávno byla popsána další skupina kapalných krystalů zahrnující vlastnosti lyotropních a termotropních látek. Tyto systémy jsou tvořeny směsí termotropních kapalných krystalů a rozpouštědel. Podle tvaru termotropních molekul rozpouštěných v systému se rozdělují na chromonické (diskotické molekuly) a lyo-banánovité mezofáze. Rozdíl od lyotropů spočívá v tom, že se mezogeny neorganizují do molekulárních agregátů jako micely nebo jiné nadmolekulární struktury, ale průběh a polymorfismus fázového přechodu závisí na teplotě a relativní koncentraci jednotlivých složek [1].

2 AMFIFILNÍ MOLEKULY

Lyotropní kapalné krystaly obsahují ve své struktuře amfifilní molekuly. Pojem amfifilní pochází z řečtiny: *amphi* – obojí nebo dvojí, *phile* – podobný nebo láska. Toto slovo se používá pro sloučeninu, která z elektrostatického hlediska vykazuje dvojí "preferenci", "miluje obojí".

Amfifilní molekula (Obr. 4a) se skládá z polární hydrofilní (ve vodě rozpustné) skupiny – pro jednodušší představení se graficky zobrazuje jako hlavička molekuly, která je připojena k nepolárnímu hydrofobnímu (ve vodě nerozpustnému) uhlovodíkovému řetězci. Jedná se zpravidla o surfaktanty (též tenzidy), které mohou modifikovat vlastnosti povrchů a rozhraní mezi různými fázemi, a polární lipidy [11].

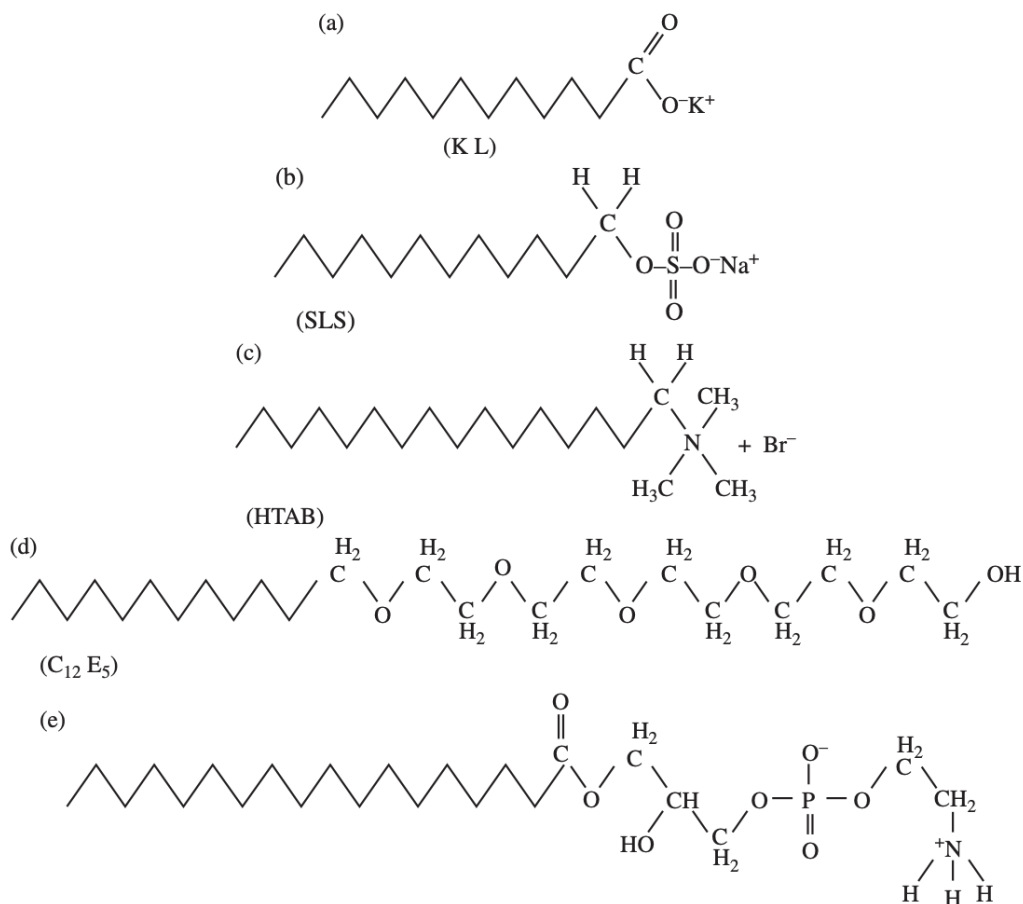
Konkrétním příkladem tohoto typu molekuly je dodecylsulfát neboli laurysulfát sodný (NaDS, SDS nebo SLS), který je znázorněn na Obr. 4b.



Obrázek 4. Grafické zobrazení (a) amfifilní molekuly a (b) strukturní vzorec dodecylsulfátu sodného

Existují různé typy přírodních a chemicky syntetizovaných amfifilních molekul (Obr. 5):

- anionické amfifily (mýdla – soli mastných kyselin, např. laurát draselný – KL; alkylsulfáty, např. laurysulfát sodný – SLS);
- kationické amfifily (např. hexadecyltrimethylamoniumbromid – HTAB);
- neionické amfifily (např. pentaethyleneglykol dodecylether);
- zwitterionické amfifily (které v přítomnosti vody vytvářejí elektrický dipól; např. lysolecitin a cocamidopropyl betaine).

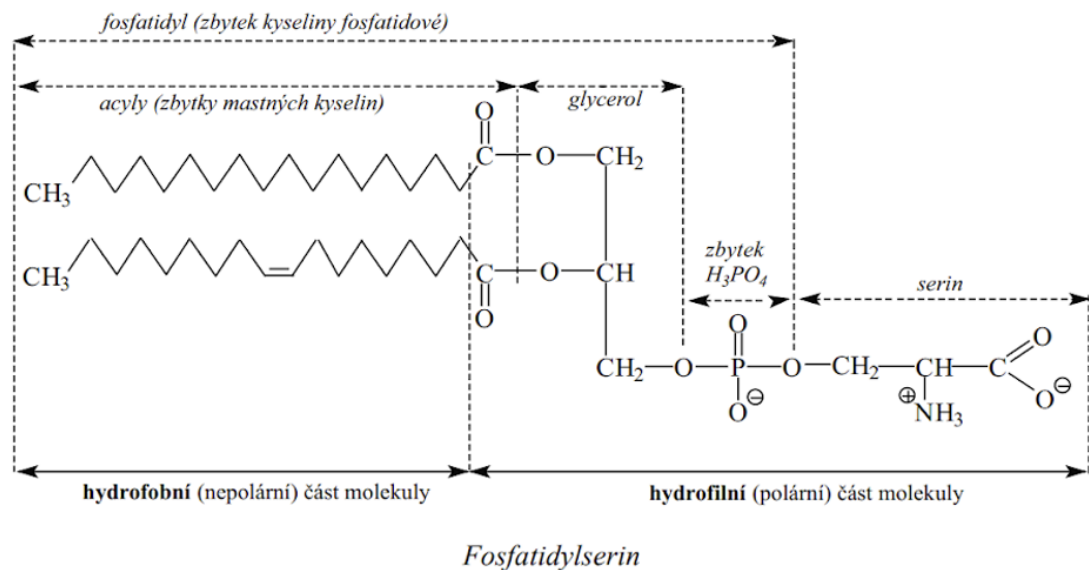


Obrázek 5. Příklady různých amfifilů:

- (a) laurát draselný; (b) laurylsulfát sodný; (c) hexadecyl-trimethylamoniumbromid;
(d) pentaoxyethylen-dodecylether; (e) lysolecitin

[1]

Kromě těchto tzv. klasických amfifilů existují molekuly se složitější topologií, s více než jednou polární skupinou, které rovněž dávají vznik lyotropním mezofázím. Například fosfolipidy, které mají složitější strukturu a ve vodě se organizují do lipidové dvojvrstvy (Obr. 6). Hydrofilní části molekul se orientují směrem ven k oběma povrchům, hydrofobní řetězce jsou uvnitř dvojvrstvy. Tato struktura je základem biologických membrán [1, 11].



Obrázek 6. Příklad fosfolipidu – fosfatidylserin

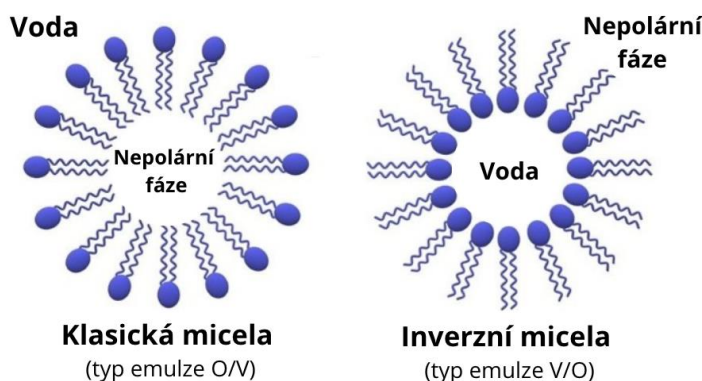
[12]

2.1 Micelární agregáty

Molekuly s amfifilní povahou jsou schopny při kontaktu s polárním nebo nepolárním rozpouštědlem za vhodných teplotních a relativních koncentračních podmínek samovolně vytvářet molekulární agregáty, tzv. micely. Jedná se o samoorganizované supramolekulární struktury tvořené specificky orientovanými molekulami surfaktantu v roztoku [1].

Klasické micely (typ 1) vznikají ve vodném prostředí, kde dochází ke zvýšení interakce mezi hydrofilními částmi a vodou. Naopak se omezuje interakce vody s hydrofobními řetězci. Tímto způsobem vzniká uspořádání, kdy hydrofilní části směřují ven a hydrofobní řetězce se vzájemně přitahují a směřují do středu micely.

Podobně existují inverzní, resp. reverzní micely (typ 2), které vznikají asociací molekul tenzidů v nepolárním rozpouštědle. Uspořádání je tedy opačné klasickému: hydrofobní řetězce tvoří povrch micely, hydrofilní části směřují do středu micely (Obr. 7). Tyto micely jsou tvořeny menším počtem molekul tenzidu než micely stejného tenzidu ve vodném roztoku [13]. V případě micelárních roztoků se jedná o dynamický systém, molekuly tenzidu, které tvoří micely, se neustále vyměňují s volnými molekulami tenzidu v roztoku [14].



Obrázek 7. Klasická a inverzní micela

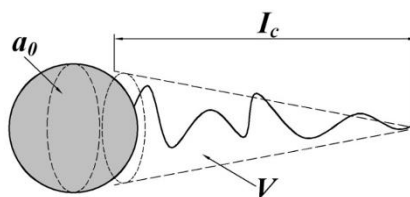
Upraveno podle [15]

2.2 Kritický agregační parametr

Pro lepší pochopení podmínek pro vznik a organizaci micelárních agregátů slouží tzv. kritický agregační parametr CPP (z angl. critical packing parameter). Jedná se o bezrozměrnou veličinu, která kvantitativně vyjadřuje, jaký typ samoorganizované struktury vznikne (Rovnice 1):

$$CPP = \frac{V}{a_0 \cdot I_c} \quad (1)$$

Kde V je objem hydrofobní části molekuly, a_0 je plocha povrchu hydrofilní části molekuly, I_c je maximální (kritická) délka hydrofobního řetězce (Obr. 8) [13].



Obrázek 8. Kritický agregační parametr CPP

[13]

Podle hodnoty CPP můžeme charakterizovat zakřivení a samoorganizaci micelárního agregátu:

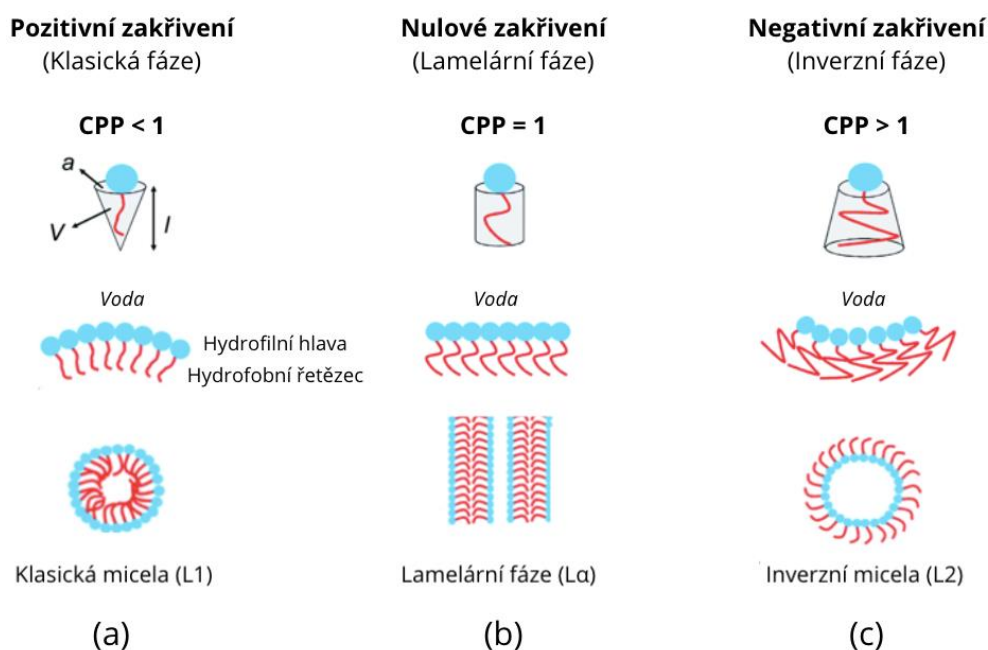
- a) $CPP < 1$: pozitivní zakřivení, klasická fáze (typ 1). Amfifilní molekuly mají kuželovitý tvar, polární část je větší než nepolární, což vede ke kladnému zakřivení

směrem k oblasti, kde se nacházejí řetězce tenzidu. Toto usnadňuje tvorbu micelárních agregátů, v nichž je polární část na vnější straně a alkylové řetězce tenzidů směřují do středu (Obr. 9a).

- b) $CPP = 1$: nulové zakřivení, planární fáze (typ 0). Amfifilní molekuly mají válcovitý tvar, velikost polární části je přibližně stejná jako části nepolární. Tenzidy vytvářejí ploché, rovinné vrstvy, které se mohou skládat na sebe a vznikají tak lamelární struktury (Obr. 9b).
- c) $CPP > 1$: negativní zakřivení, inverzní fáze (typ 2). Amfifilní molekuly mají inverzní kuželovitý tvar, nepolární část je větší než polární. To vede k zápornému zakřivení a zapouzdření vody uvnitř micelárního agregátu (Obr. 9c).

Tato klasifikace vychází především z práce Seddona a Templera [16], kteří poskytli systematický způsob popisu těchto fází.

Ačkoli je hodnota CPP praktickým a funkčním pomocníkem, není stálou hodnotou, a proto ji nelze použít jako definitivní prediktor uspořádání dané kapalně krystalické látky. Je ovlivněna mnoha faktory, včetně teploty, elektrostatických interakcí, tlaku, inkorporace vody atd. [17]



Obrázek 9. Typy zakřivení v závislosti na kritickém agregačním parametru (CPP):

(a) pozitivní zakřivení; (b) nulové zakřivení;

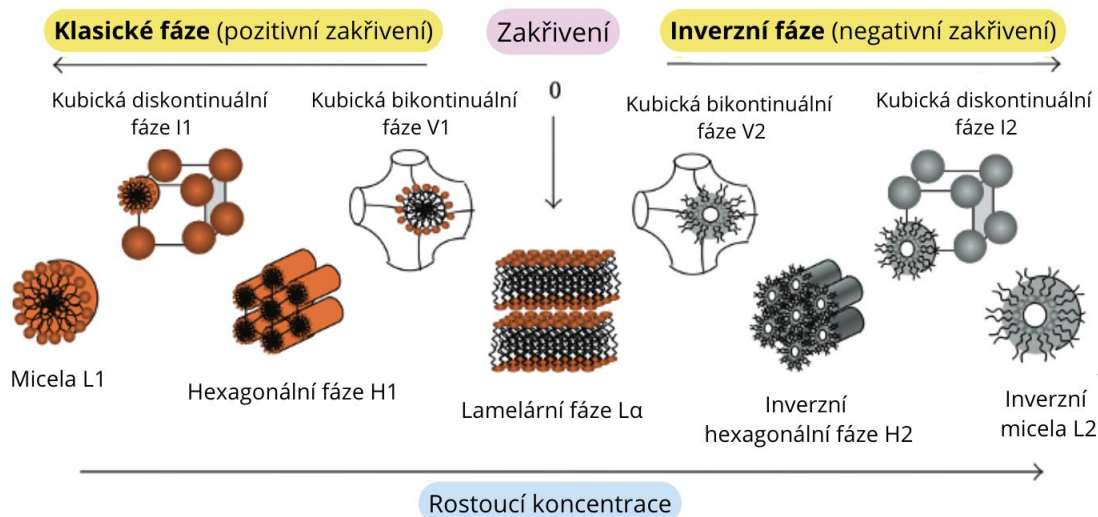
(c) negativní zakřivení.

Upraveno podle [18]

2.3 Koncentrace tenzidů, kritická micelární koncentrace

Z praktického hlediska hraje klíčovou roli pro tvorbu a tvar micel koncentrace tenzidů. Při nízké koncentraci jsou surfaktanty přítomny v roztoku jako jednotlivé monomery – volně rozpuštěné neuspořádané molekuly, z nichž některé difundují na povrch rozpouštědla, kde se pro stabilizaci systému hromadí na fázovém rozhraní mezi kapalnou a plynnou fází a vytvářejí tzv. monomolekulární vrstvu povrchového filmu. Přídavkem dalších tenzidů se postupně zvyšuje jejich počet v roztoku, až do dosažení určité koncentrace (tzv. kritická micelární koncentrace, CMC) a začnou se vytvářet micely [14]. Tento proces probíhá spontánně, protože se tak vytváří stabilnější systém s nižší výslednou energií, v němž dochází k interakcím:

- mezi molekulami vody a polárními hlavami molekul tenzidů prostřednictvím vodíkových vazeb;
- mezi sousedními nepolárními řetězci prostřednictvím interakcí van der Waalsova typu;
- mezi sousedními polárními hlavami mohou být elektrické interakce (u ionických amfifilů).



Obrázek 10. Schematické zobrazení typických fází v závislosti na koncentraci amfifilu a typu rozpouštědla.

Upraveno podle [19]

Při dalším zvyšování koncentrace postupně ubývá množství rozpouštědla mezi micelami a ty se uspořádávají do složitějších struktur (Obr. 10) a vzniká tak kubická diskontinuální (micelární) fáze (I_1). Ještě vyšší koncentrace vede k vytvoření hexagonálního uspořádání (H_1), dále kubické bikontinuální fáze (V_1 nebo Q_1), následované fází lamelární (L_α). Obecně s rostoucí koncentrací se klasické fáze přeměňují na analogické inverzní fáze [11].

Lamelární fáze je běžná v mnoha lipidových systémech a je nepostradatelnou strukturální složkou biologických membrán. V důsledku tvorby lamel a jejich charakteristického uspořádání může docházet k transformaci dostatečně koncentrovaných roztoků v gely (L_β).

Za určitých vnějších podmínek (včetně vhodné koncentrace, teploty a pH) kapalně krystalické mezofáze se uspořádají do kapalně krystalických nanočástic (LCNP): lamelární fáze – do liposomů, hexagonální a kubická fáze – do hexasomů a kubosomů. Daná přeměna snižuje celkovou energii a stabilizuje systém.

Tvar a uspořádání molekulárních agregátů mají význam pro stanovení řady vlastností roztoku tenzidu, jako je např. viskozita, schopnost solubilizace, bod zákalu [1]. Dále může ovlivňovat také charakteristiky daného roztoku z hlediska aplikace ve farmacii a kosmetice (viz Kapitola 4).

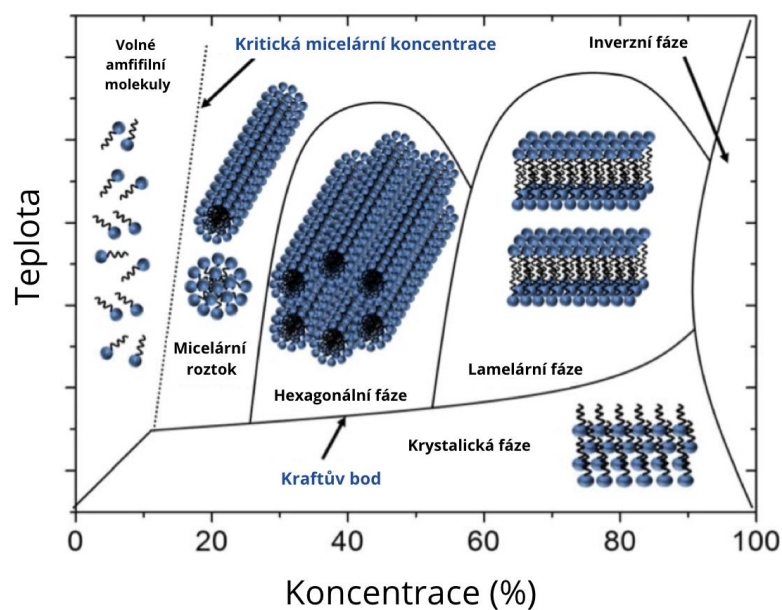
Ze všech supramolekulárních agregátů byla největší pozornost věnována fázi lamelární, reverzní kubické (V_2 nebo Q_2) a reverzní hexagonální (H_2) pro jejich vysoce uspořádanou vnitřní strukturu a potenciál v dodání léčiv a aktivních látek [20].

2.4 Krafftova teplota a bod zákalu

Koncentrace je důležitým, ne ovšem jediným kritériem nezbytným pro vznik micel. Pro tvorbu molekulárních agregátů z ionických tenzidů je nutné, aby byly zajištěny určité teplotní podmínky. Rozpustnost anionických a kationických tenzidů totiž souvisí s tzv. Krafftovou teplotou, pod kterou jsou téměř nerozpustné, zatímco po dosažení Krafftovy teploty dochází díky tvorbě agregátů ke značnému zvýšení rozpustnosti. V praxi se s tenzidy obvykle pracuje při teplotách nad Krafftovou teplotou, proto je prakticky pro tvorbu micel klíčové přesáhnout kritickou micelární koncentrací (CMC).

U neionických tenzidů se však rozpustnost s rostoucí teplotou snižuje, což vede k tvorbě zákalu a vzniku heterogenního systému. Pro tyto povrchově aktivní látky je proto klíčovým ukazatelem tzv. bod zákalu [13]. Fázový diagram s příklady různých typů agregátů v závislosti na teplotě je znázorněn na Obr. 11. Je zřejmé, že při překročení kritické micelární

koncentrace CMC vznikají sférické nebo cylindrické (válcovité) micely. Při vyšších koncentracích povrchově aktivní látky mohou agregovat do hexagonální a lamelární fáze.



Obrázek 11. Fázový diagram amfifilních molekul v izotropním rozpouštědle.

Upraveno podle [21]

3 VÝROBA A VLASTNOSTI LYOTROPNÍCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ

3.1 Výrobní techniky

Příprava lyotropního kapalně krystalického systému zahrnuje vytvoření roztoku obsahujícího především amfifilní molekuly a rozpouštědlo (voda nebo organické rozpouštědlo). Při výrobě je důležité detailně charakterizovat fyzikální vlastnosti částic a koloidního systému, aby byla zajištěna jejich stabilita a následně vhodná aplikace. Například rozměr částic a jejich distribuce může ovlivnit různé vlastnosti produktu, jako je zpracovatelnost, biodostupnost a reaktivita produktu jako celku. Zeta-potenciál (náboj na povrchu částice v kapalném médiu) informuje o stabilitě koloidního systému, konkrétně o příspěvku elektrostatických sil. Teploty fázových přechodů mohou být důležité pro správné skladování a manipulaci s produktem [22].

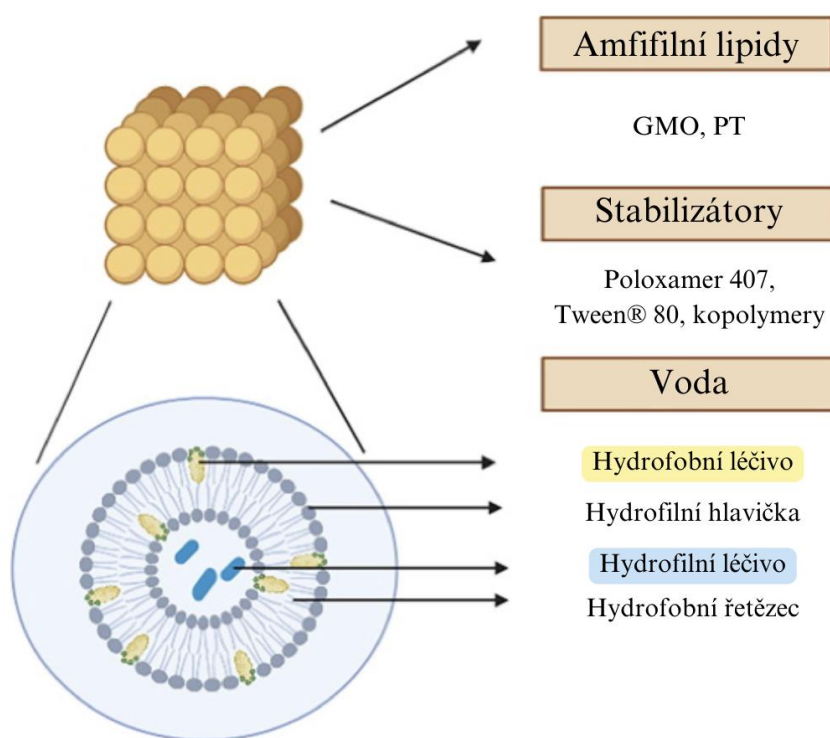
Postup přípravy LLC se může lišit v závislosti na zvolených složkách a požadovaných vlastnostech, ale obecně zahrnuje následující kroky [23–27]:

1. Výběr vhodných amfifilních molekul a rozpouštědla. Je založen na požadovaných vlastnostech systému LLC, jako je fázové chování, stabilita a kompatibilita se zamýšlenou aplikací.
2. Smíchání a rozpuštění složek. Pro jednodušší systémy lze použít ultrasonifikaci nebo vysokotlakou homogenizaci. Pro komplexnější LLC, jako jsou hexosomy a kubosomy, se aplikují složitější metody, tzv. top-down a bottom-up techniky (viz 3.1.1).
3. Zajištění podmínek pro tvorbu požadované mezofáze. Kontrolovaného fázového přechodu lze dosáhnout úpravou faktorů, popsaných v Kapitole 3.3.
4. Analýza. Pomocí analytických technik (polarizační mikroskopie, Cryo-TEM, malouhlová rentgenová difrakce (SAXS), diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC), nebo reometrie je charakterizováno fázové chování, strukturní a reologické vlastnosti vyrobeného systému.
5. Modifikace a optimalizace pro dosažení požadovaných vlastností. Tato fáze může zahrnovat úpravu složení, koncentrace nebo podmínek přípravy.

6. Skladování. Pro zachování stability a vlastností důležitých pro aplikaci se nastavují specifické teplotní a vlhkostní podmínky, navíc je důležité definovat případná omezení vystavení světlu nebo vzduchu v závislosti na citlivosti produktu.

3.1.1 Příprava kubosomů a hexasomů

Kapalně krystalické nanočástice odvozené z lyotropních kapalně krystalických fází, jako jsou kubosomy (Obr. 12) a hexasomy, si zachovávají stejnou vnitřní strukturu jako jejich „mateřská“ fáze, ale mají výhodu výrazně zvětšeného povrchu a zároveň existují v roztocích s nízkou viskozitou. Tyto vlastnosti jsou důležité pro farmaceutické a kosmetické aplikace, jelikož nanočástice se používají jako doručovací systémy. Díky svým vlastnostem jsou obzvláště účinné pro aplikace řízeného podávání léčiv [27]. Proto je jejich výroba a stabilizace klíčovou ve vývoji pokročilých doručovacích systémů.

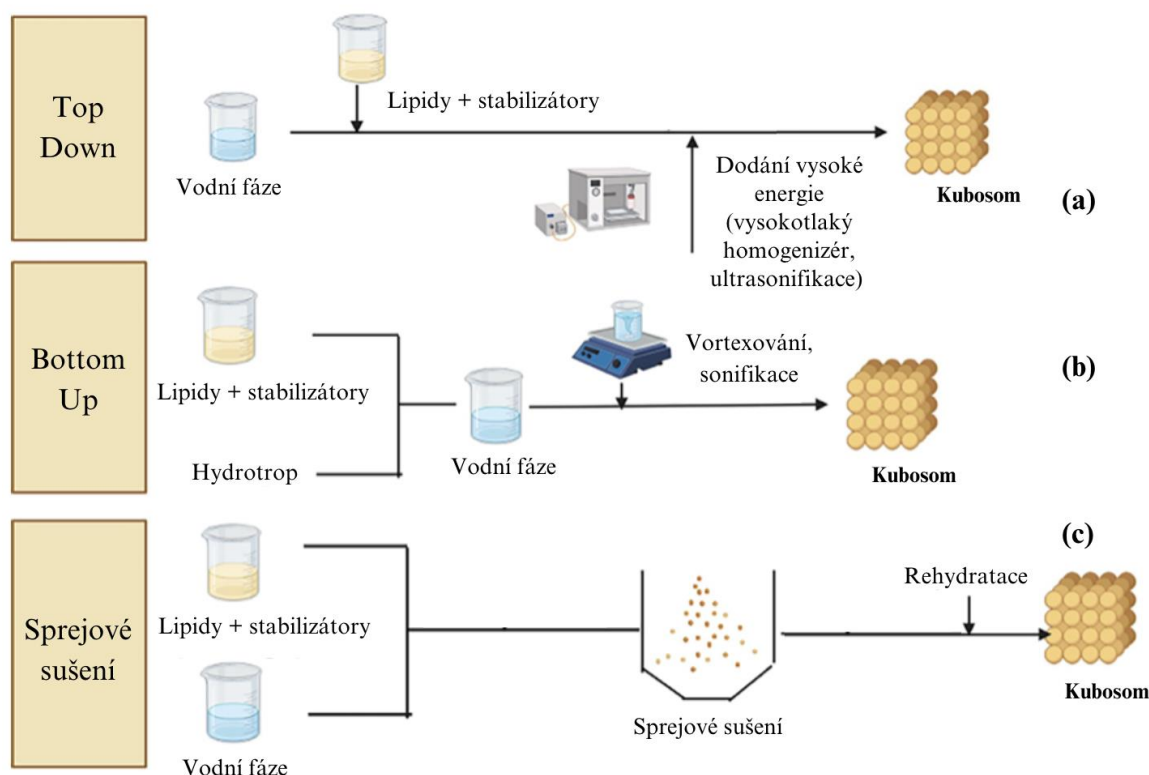


Obrázek 12. Příklad struktury kubosomu.

Upraveno podle [28]

LCNP se nejčastěji připravují technikami top-down a bottom-up. Prvním krokem u metody top-down (Obr. 13a) je smíchání amfifilních lipidů, stabilizátorů a případně léčiva nebo aktivní látky, kterou je potřeba inkorporovat do systému. Tato směs se poté disperguje do vodného prostředí a vytvoří se kubická nebo hexagonální mezofáze. Druhá fáze zahrnuje dodání vysoké energie pomocí vysokotlaké homogenizace anebo ultrasonifikace za účelem

vytvoření homogenizované disperze kapalně krystalických nanočástic [28]. Kontrola teploty během tohoto výrobního procesu je kritická, protože ovlivňuje specifický typ vytvořeného LCNP. Například kubosomy se obvykle připravují homogenizací při teplotách mezi 40 a 60 °C, zatímco výroba hexosomů vyžaduje teploty kolem 100 °C. Jelikož se jedná o vysokoenergetickou metodu s využitím vysokých teplot, top-down není vhodná pro inkorporaci proteinů nebo jiných termolabilních látek, které by za těchto podmínek mohly degradovat [23].



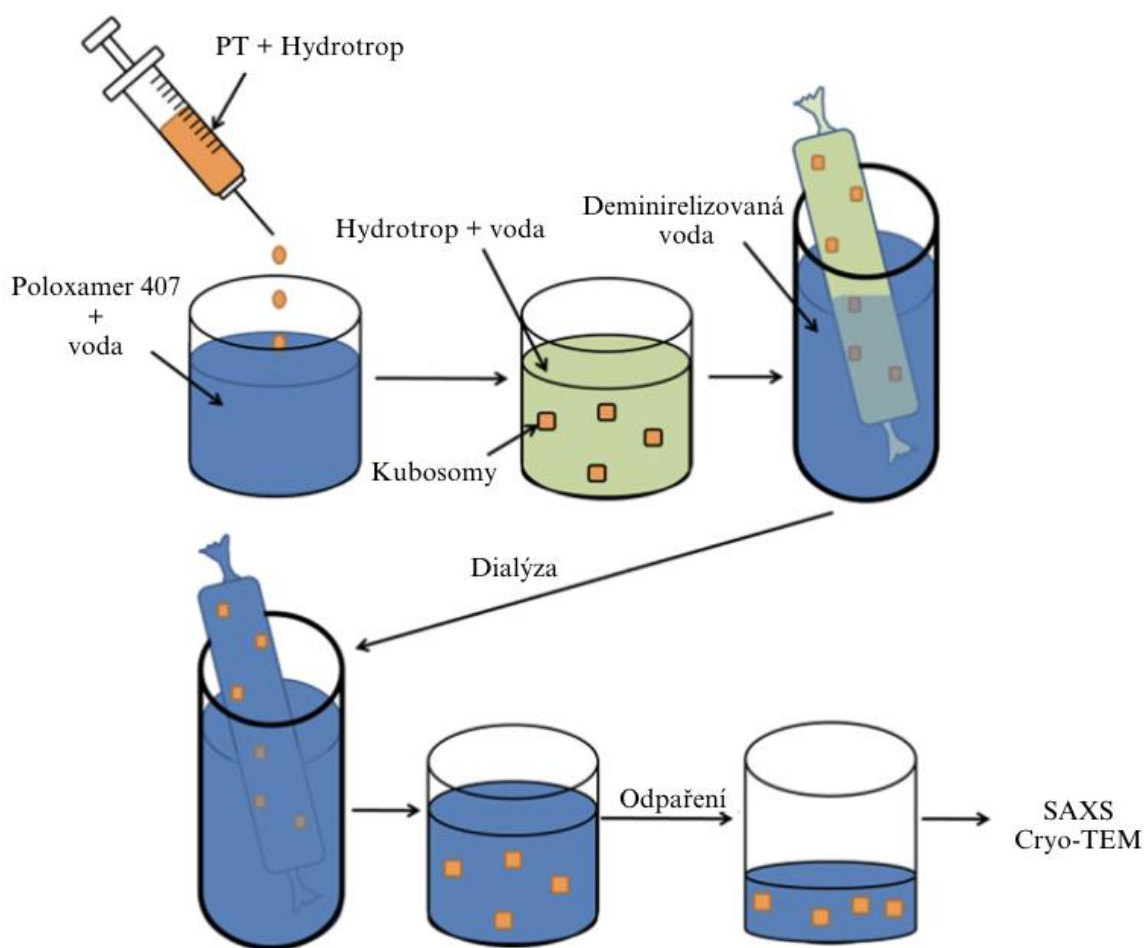
Obrázek 13. Schematické znázornění různých metod přípravy kubosomů.: (a) top-down; (b) bottom-up; (c) sprejové sušení.

Upraveno podle [28]

Syntéza LCNP metodou bottom-up (Obr. 13b) je energeticky výhodnější, jelikož celý postup se provádí při pokojové teplotě. Amfifilní lipidy, stabilizátory a látky pro inkorporaci jsou smíchány s hydrotropem (ethanol, glycerol, kyselina mléčná), což je látka, která zvyšuje rozpustnost hydrofobních látek ve vodě, přičemž na rozdíl od surfaktantů nevytváří mikroemulze. Tato směs se pak nízkenergetickými metodami (vortexování, sonifikace) disperguje do vody a vytvoří se nanočástice. Kubosomy a hexosomy vyrobené metodou bottom-up jsou obecně stabilnější a menší. Navíc je to vhodná metoda pro inkorporaci proteinů a termolabilních látek [23, 25].

Sprejové sušení (Obr. 13c) je běžnou metodou pro přípravu perorálních léků a inhalačních přípravků, používá se ale i pro výrobu LCNP. Předem vytvořený disperzní systém obsahující amfifilní lipidy, stabilizátory a vodu se vysuší a poté se rehydratuje za vzniku disperzí s nanostrukturou. Tato metoda je nákladově efektivní, přičemž kubosomy a hexosomy vytvořené sprejovým sušením vykazují větší povrch, což zvyšuje jejich vhodnost pro zabudování do tobolek a tablet [28].

Po popsaných krocích může následovat purifikace připravených vzorků pomocí dialýzy nebo ultrafiltrace a zkoncentrování při zahřevu pro lepší analýzu struktury LCNP pomocí SAXS nebo Cryo-TEM (Obr. 14).



Obrázek 14. Schematické znázornění procesu syntézy kubosomů.

Upraveno podle [25]

3.2 Vlastnosti lyotropních kapalných krystalů

Klasická kapalina je izotropní, což znamená, že její vlastnosti jsou stejné v různých směrech, ve kterých jsou měřeny. Kapalně krystalové jsou naopak anizotropní a jejich vlastnosti

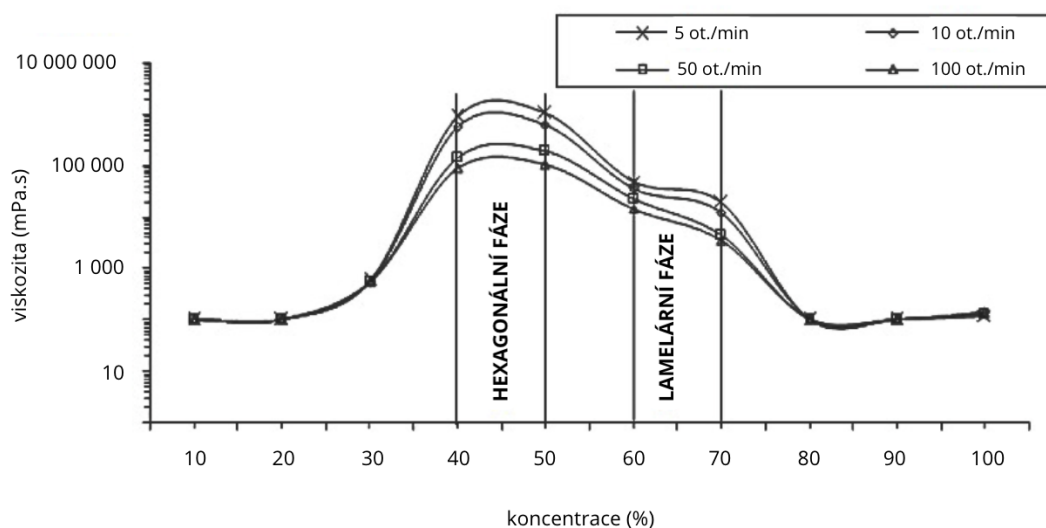
se v různých směrech měření mohou lišit. Anizotropie LC způsobuje vznik dvojlomu – původně jednotlivé světlo se při průchodu systémem s kapalně krystalickou strukturou rozdělí na dvě nebo více částí, které mají odlišné rychlosti a směry šíření. Daný jev je citlivý na změny teploty a s rostoucí teplotou se snižuje v důsledku poklesu molekulárního uspořádání v LLC [29].

Navíc orientace molekul LLC ovlivňuje jejich dielektrické vlastnosti. Kapalně krystalické sice nevedou snadno elektrický proud, ale mohou dynamicky reagovat na elektrické pole změnou orientace svých molekul. Například v elektrickém poli se molekuly s vyšší dielektrickou konstantou obecně orientují vodorovně vzhledem k nosnému povrchu [29, 30].

3.2.1 Reologie

Jednou z nejdůležitějších vlastností, ovlivňujících následné aplikační a užité možnosti produktu, je viskozita. Pro izotropní kapalnou fázi platí pouze jedna hodnota viskozity, tj. bez ohledu na postup měření je získána stejná hodnota. U kapalných krystalů tomu tak není. Pokud se například viskozita měří posunutím jedné desky přes kapalnou soustavu nad druhou deskou, závisí velikost viskózní síly na tom, zda je direktor molekul kolmý k deskám, rovnoběžný s deskami, ale kolmý k pohybu, nebo rovnoběžný s deskami a rovnoběžný s pohybem. V každém případě se měří jiná viskozita.

Navíc se viskozita lyotropních kapalných systémů může skokově měnit při změně koncentrace mezogenů. Włodzimierz Sulet a kol. [31] studovali reologické vlastnosti koncentrovaných roztoků na bázi etoxylovaných mastných alkoholů. Na Obr. 15 lze vidět, že lamelární fáze je ve srovnání s hexagonální fází méně viskózní. Je také známo, že reverzní hexagonální fáze je méně viskózní než reverzní bikontinuální kubická fáze [20]. Příslušné koncentrace jsou hraniční mezi jednotlivými mezofázemi, proto je předvídaní viskozitního chování lyotropů složité. Například při výrobě detergentů může v určité fázi vznikat gel, což komplikuje míchání a zpracování. Naopak v některých aplikacích, jako jsou komerční čisticí prostředky, je vyšší viskozita preferována a tyto produkty jsou často oblíbenější.



Obrázek 15. Dynamické viskozitní koeficienty (η) vodných roztoků ethoxylovaných mastných alkoholů.

Upraveno podle [31]

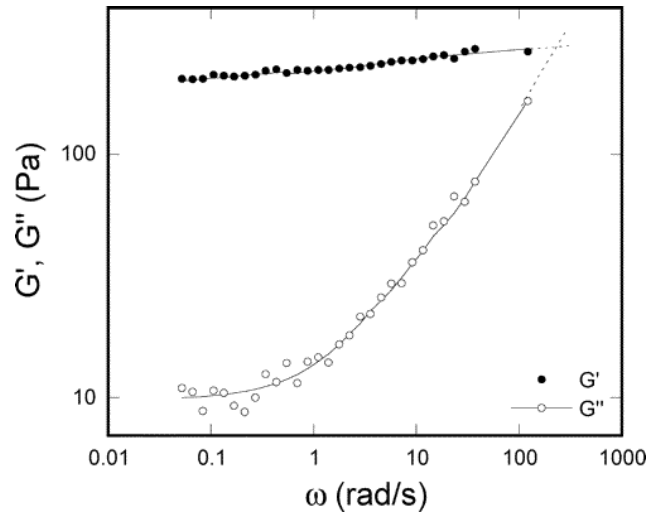
V kontextu komplexních viskoelastických vlastností každá odlišná fáze kapalných krystalů vykazuje specifické reologické vlastnosti. Bylo prokázáno, že lamelární fáze se většinou chová jako elastická látka, zatímco hexagonální fáze se za různých podmínek stále chová jako viskoelastický materiál. Bikontinuální kubická fáze vykazuje komplexní reologické chování, které je charakterizováno různými relaxačními časy (poměry viskózní složky k elastické složce) [29].

Pro popis viskoelastického chování materiálů se v reologii používají dynamické moduly:

- $G'(\omega)$ – dynamický elastický modul vyjadřuje viskoelastického materiálu uchovávat energii, což ukazuje na jeho elastické chování;
- $G''(\omega)$ – dynamický viskózní (ztrátový) modul vyjadřuje schopnost materiálu uvolňovat energii (nevratně, disipací tepla), což ukazuje na jeho viskózní chování [32].

Mezzenga a kol. [24] se zabývali studiem reologických vlastností lyotropních kapalných krystalů na bázi monolinoleinu (byl použit Dimodan U/J, obchodní forma monolinoleinu) a vody. Jak je znázorněno na Obr. 16 pro lamelární fázi, relativně konstantní G' až do bodu křížení naznačuje, že materiál si zachovává strukturní integritu a reaguje elasticky při nižších smykových rychlostí a teprve za podmínek vysoké rychlosti začne proudit. Průsečík neboli

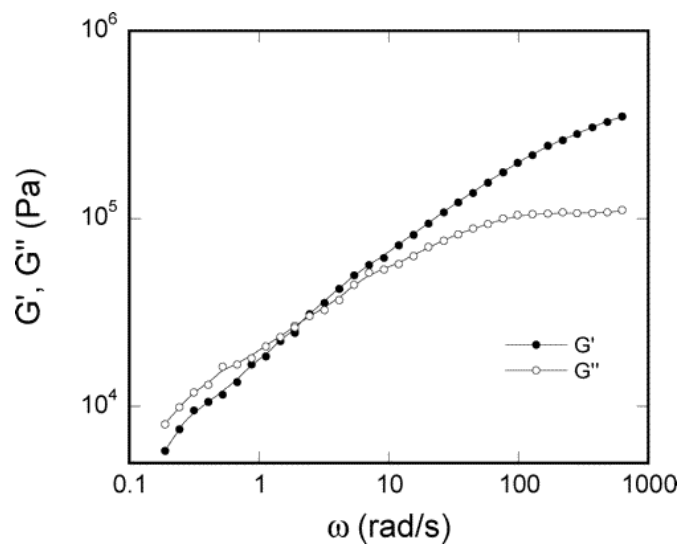
cross-over, kde se G' a G'' rovnají, naznačuje přechod v chování materiálu od převážně elastického ke stejně viskóznímu a elastickému.



Obrázek 16. Dynamické moduly pro fázi $L\alpha$ při složení 90 % hm. Dimodanu U/J a 10 % hm. vody při 40 °C.

[24]

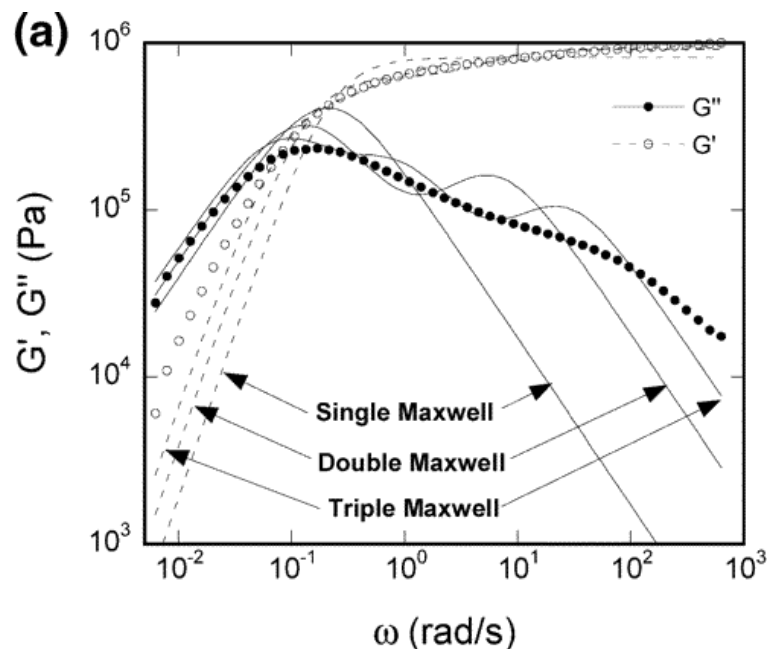
Graf na Obr. 17 analogicky znázorňuje reologické vlastnosti hexagonální fáze. Jak modul G' , tak i modul G'' se s rostoucí smykovou rychlostí postupně zvyšují, což ukazuje na mírnější přechod od viskózního k elastickému chování.



Obrázek 17. Dynamické moduly pro hexagonální fázi při složení 80 % hm. Dimodanu U/J a 20 % hm. vody při 70 °C.

[24]

Na rozdíl od dvou předchozích grafů je znázornění viskoelastického chování bikontinuální kubické fáze složitější a vyžaduje diferencovanou interpretaci její odezvy na nárůst smykové rychlosti (Obr. 18). Z grafu je patrné, že kubická fáze vykazuje komplexní vícesložkovou viskoelastickou odezvu s různými relaxačními časy [24].



Obrázek 18. Dynamické moduly pro bikontinuální kubickou fázi při složení 84 % hm. Dimodanu U/J a 16 % hm. vody při 50 °C.

[24]

3.3 Faktory ovlivňující uspořádání lyotropní kapalně krystalické fáze

Faktory ovlivňující uspořádání a chování kapalně krystalických fází lze rozdělit na vnější faktory, jako je teplota, tlak, světlo a magnetické pole, a na vnitřní faktory, jako je typ a koncentrace amfifilních molekul, vlastnosti rozpouštědla, obsah vody a přítomnost dalších molekul a přísad. Možnost kontroly a řízení vlastností LLC otevírá nové cesty pro vývoj inteligentních systémů pro podávání léčiv a kosmetických složek, reagujících na změnu vnějších, resp. vnitřních podmínek [20, 22].

3.3.1 Vnitřní faktory

Schopnost vytvářet kapalně-krystalickou strukturu mají různé amfifilní molekuly. Nejčastěji se v praxi používají fytantriol (PT), glyceryl monooleát (monoolein, GMO), glyceryl monolinoleát (monolinolein, GML) a fytanyl glycerát (PG), a také další lipidy, např. fosfolipidy, fosfatidyletanolamin, glykolipidy a alkylglyceráty. Ačkoli mají podobné

vlastnosti, jejich fázové chování se liší hlavně v důsledku rozdílů v délce, počtu a stupni nenasycení alkylových řetězců. To znamená, že za stejných podmínek mohou vytvářet různé mezofáze [22].

Dalším faktorem, ovlivňujícím konfiguraci kapalně krystalického systému, je charakter přísad. Hydrofobní aditiva zpravidla interagují s alkylovými řetězci amfifilních molekul a tím zvyšují objem hydrofobních částí molekul, tedy i jejich CPP. Amfifilní molekuly se proto uspořádají do struktur, které poskytují více prostoru pro hydrofobní interakce. Za těchto podmínek se nejčastěji vytvářejí hexagonální fáze nebo inverzní micely, protože nabízejí konfiguraci, ve které mohou hydrofobní řetězce volněji a rozsáhleji interagovat s hydrofobními sloučeninami. Tokoferyl acetát je v současnosti nejpoužívanější hydrofobní přísadou pro tvorbu hexagonální fáze při laboratorní teplotě. Dále se také široce používají tetradekan, hexadekan, triolein, limonen, cyklohexan a mastné kyseliny.

Přídavek hydrofilních molekul (např. oktylglukosid, diglycerolmonooleát) vede k opačnému procesu, tedy ke zvětšení hydrofilních částí amfifilních molekul, což vyžaduje strukturální změnu, která umožní inkorporaci většího objemu vody a hydrofilních sloučenin. Navíc díky této modifikaci mohou LLC systémy pojmout větší biomolekuly, včetně proteinů a peptidů. Micely a také lamelární fáze charakterizované střídáním vrstev amfifilních molekul a vody poskytují vhodnou strukturu v daných podmínkách. Dalším důvodem pro přidání hydrofilních látek, jako etanol, propylenglykol a transkutol, je snížení viskozity, což je vhodné pro injekční podávání [20].

Studie provedená Ahmadi a kol. [33] ukazuje, jak ko-surfaktanty, jako je hexadekanol a oktadekanol, zlepšují složení krémů tím, že ovlivňují jejich strukturu a reologické chování. Konkrétně použití těchto látek v emulzích typu olej ve vodě vede k tvorbě lamelárních struktur, které stabilizují krémy a zlepšují jejich sensorické vlastnosti. Změna délky řetězců ko-surfaktantů může významně změnit fyzikální vlastnosti krémů, přičemž systémy obsahující směs ko-surfaktantů mají lepší stabilitu a lepší sensorické vlastnosti než krémy obsahující pouze jeden druh ko-surfaktantu.

3.3.2 Vnější faktory

Teplotní chování LLC přímo souvisí s kritickým agregačním parametrem. Obecně platí, že zvýšení teploty vede ke zvýšení CPP, tedy ke zvětšení celkového objemu, který zaujímají hydrofobní řetězce lipidů, zatímco objem polárních hlav se zmenšuje. Je to způsobeno tím, že se při rostoucí teplotě mění teplotní pohyb molekul vodní fáze, což může narušit vodíkové

můstky stabilizující polární části molekul LLC. Tato změna může způsobit přechod mezi různými fázemi lyotropních kapalných krystalů, proto teplota je důležitým faktorem ovlivňujícím celý proces výroby a praktické aplikace LLC.

Fázové přechody lyotropních kapalných krystalů lze také vyvolat změnou světelných podmínek. Přídavek aditiv citlivých ke světelnému záření, např. zlatých nanorod nebo fotochromních molekul (spiropyran, spirooxazin a spiropyran laurát), může sloužit jako účinná metoda kontroly a řízení struktury LLC. Aditivní materiály absorbují světelnou energii, což vede ke změně lokální teploty nebo molekulové konformace, která iniciuje fázový přechod systému.

Podobným způsobem je možné upravovat vlastnosti mezofáze pomocí změn magnetického pole. Inkorporací magnetických nanočástic, jako např. nanočástice oxidu železnatoželezitého Fe_3O_4 , se zajistí kontrola nad orientací molekul LLC ve fázi [20, 22].

4 PRAKTICKÝ VÝZNAM

4.1 Farmaceutický průmysl

Lyotropní kapalně krystalické systémy byly zkoumány za účelem využití jako nosičů léčivých látek, které lze aplikovat různými způsoby, zahrnující podání injekční, orální, lokální, nosní, transdermální nebo oftalmologické [34]. Tyto systémy nabízejí zajímavé viskoelastické vlastnosti, jsou termodynamicky stabilní a mají schopnost inkorporovat a postupně uvolňovat širokou škálu léčiv, včetně hydrofilních a hydrofobních molekul, proteinů, peptidů a nukleových kyselin. Navíc poskytují těmto aktivním látkám ochranu před oxidačními a hydrolytickými procesy [11].

Hlavním důvodem, proč kapalně krystalické systémy a kapalně krystalické nanočástice přitahují v posledních letech velký zájem, je skutečnost, že kromě toho, že představují potenciál pro řízený systém uvolňování léčiv, také poskytují alternativu pro bezpečnější a účinnější způsoby podávání léčiv s minimální toxicitou.

Kubické a hexagonální fáze a jejich nanočástice kubosomy a hexasomy jsou předmětem širokého zájmu výzkumníků díky jejich potenciálu vytvářet vysoce uspořádanou vnitřní strukturu, která vede k pomalému uvolňování léčiva o různé velikosti a polaritě z nosné matrice. Lipidové nanočástice lze přizpůsobit tak, aby splňovaly širokou škálu požadavků na výsledný produkt, s ohledem na náklady a účinnost.

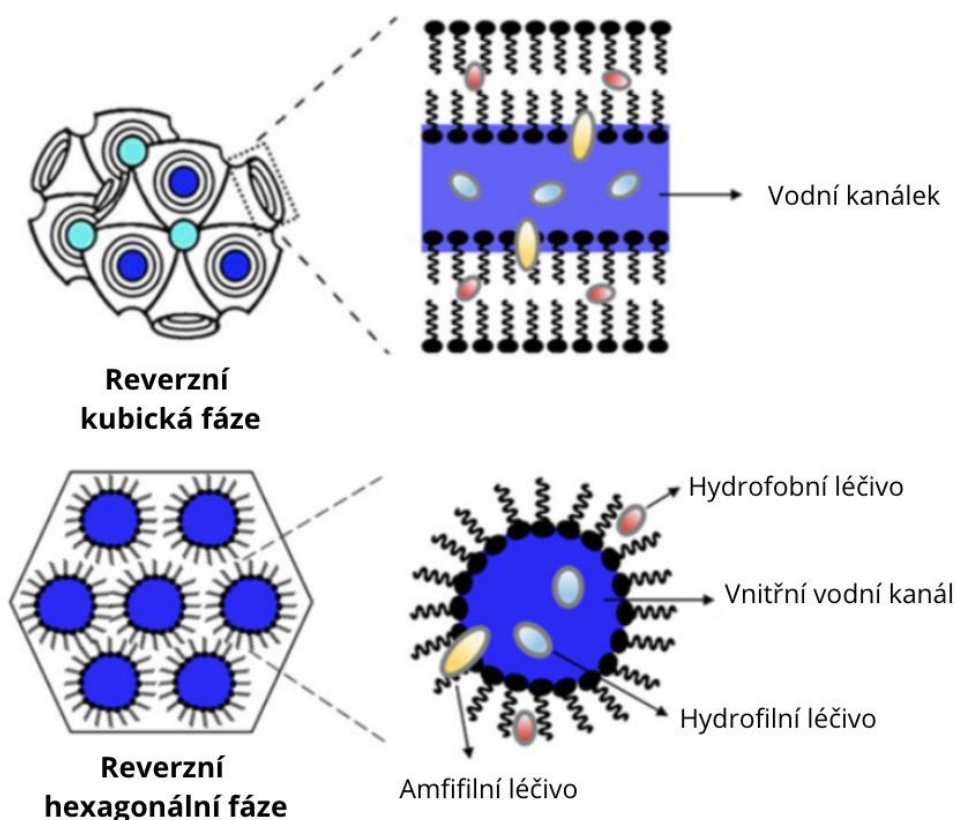
Během výroby je potřeba zohlednit celou škálu parametrů, ovlivňujících vlastnosti a chování kapalně krystalických látek, mezi které patří [22]:

- teplota;
- pH;
- typ amfifilních molekul;
- vlastnosti rozpouštědla (iontová síla, koncentrace solí);
- přítomnost stabilizačních látek (kopolymerů);
- přítomnost dalších aditiv;
- přítomnost proteinů (krevního séra);
- interakce s buňkami.

Například studie provedená Liu a kol. [35] ukázala, že při použití vyšších koncentrací ionických surfaktantů se jejich polární části více odpuzují a amfifilní molekuly se tak seskupují do dvojrozměrných lamelárních struktur. Naopak v silně ionickém rozpouštědle se odpudivé síly mezi polárními částmi molekul snižují, což způsobuje přechod do trojrozměrných kubických struktur. Toto zjištění je důležité v kontextu řízení uvolňování léčiv, jelikož kubická fáze díky svému uspořádání může inkorporovat větší množství aktivní látky a zajistit rychlejší uvolňování než dvojrozměrné lamelární či hexagonální fáze [36].

4.1.1 Lokalizace léčiv a jejich uvolňování

Lokalizace léčiv v LLC závisí na rozpustnosti a polaritě dané látky. Amfifilní látky mohou být lokalizovány podél rozhraní olej-voda, hydrofilní látky u polárních hlaviček tenzidů nebo v hydrofilním jádře a hydrofobní látky se soustředí u mezi nepolárními řetězci (Obr. 19) [34].



Obrázek 19. Možná lokalizace léčiv v reverzní bikontinuální kubické a reverzní hexagonální fázi

Upraveno podle [37]

Uvolňování léčiv z LLC probíhá podle Higuchiho difúzního modelu, který byl formulován farmaceutickým vědcem Takeru Higuchim [38] a popisuje uvolňování léčivých látek z pevného substrátu na základě procesu difúze. Higuchiho kinetika je základním modelem používaným k popisu uvolňování léčiv z pevných, porézních systémů, jako jsou tablety nebo polotuhé matrice (např. gely nebo krémy).

Pro zjednodušení se Higuchiho rovnice (Rovnice 2) se uvádí ve tvaru:

$$Q = K_H \sqrt{t} \quad (2)$$

Kde Q je množství léčiva uvolněného na jednotku plochy (např. mg/cm^2), K_H je konstanta uvolňování léčiva, která zahrnuje difúzní koeficient, rozpustnost léčiva a koncentraci léčiva v matrici na začátku, t je čas.

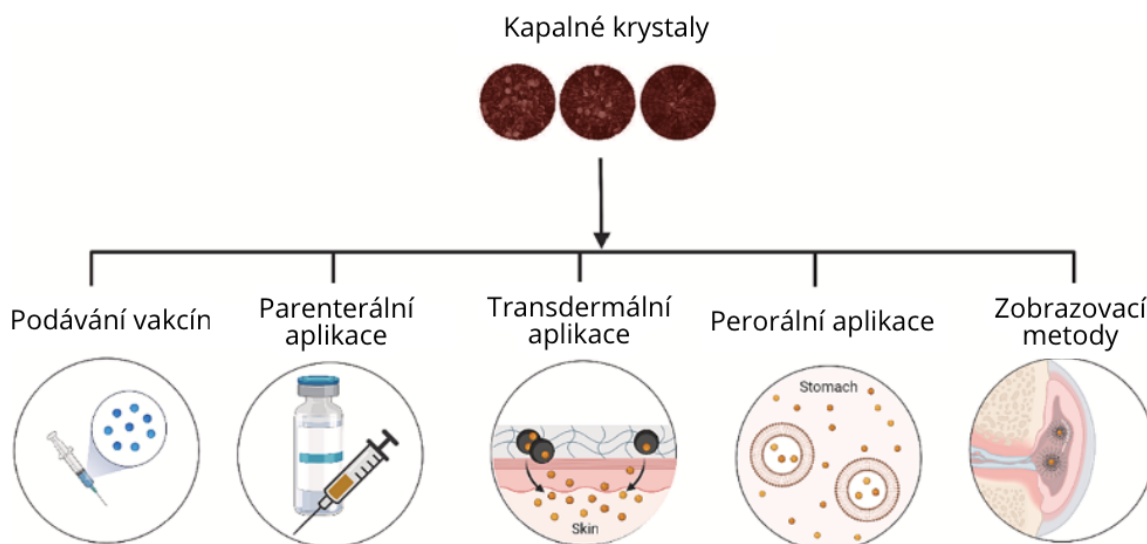
Tato rovnice naznačuje, že uvolňování léčiva probíhá podél koncentračního gradientu a zpomaluje s časem. Jedná se o ideální model, který předpokládá, že koncentrační gradient je konstantní a léčivo je homogenně rozložené v matrici.

Ve skutečnosti rychlost uvolňování a celková difúzní kinetika souvisejí komplexně s charakterem solubilizované látky (polarita, molekulová hmotnost atd.) a také s geometrií LLC [20]:

- Lamelární fáze: relativně jednoduchá a otevřená struktura představuje dvojvrstvy amfifilních molekul oddělené vrstvami vody. Taková geometrie umožňuje snadnější difúzi do okolního prostředí, což vede k vyšší rychlosti uvolňování.
- Kubická fáze: složitější a kompaktnější struktura, trojrozměrná síť vzájemně propojených vodních kanálků. Tyto kanálky poskytují cestu pro kontinuální difúzi hydrofilních léčiv, ale složitost této cesty může ve srovnání s jednodušší lamelární strukturou zpomalit uvolňování.
- Hexagonální fáze: hexagonální soustava válcovitých micel, které tvoří paralelní vodní kanály. Tyto kanály jsou dlouhé, lineární a neprotínají se, což omezuje přístupnost léčiva k okolnímu prostředí a přispívá k pomalejšímu uvolňování ve srovnání s trojrozměrnou sítí kubické fáze.

4.1.2 Aplikace léčiv

Kapalné krystaly představují univerzální technologii pro různé farmaceutické aplikace (Obr. 20), která významně zlepšuje účinnost a stabilitu léčiv. Při rozvoji formulací pro parenterální (injekční) aplikace lze využít schopnosti LLC zapouzdřit a chránit léčiva a zajistit tak jejich kontrolované uvolňování. Při transdermálním podávání léčiv kapalně krystalické systémy zvyšují penetraci kůži a lokalizované podávání terapeutik. Systémy perorálního podávání léčiv využívají LC ke zlepšení rozpustnosti a stability léčiv v gastrointestinálním traktu. Kromě toho se LC používají v lékařském zobrazování ke zvýšení kontrastu a přesnosti. Tyto variabilní aplikace použití zdůrazňují potenciál LC v rozvoji farmaceutických technologií [39].



Obrázek 20. Farmaceutické aplikace kapalných krystalů

Upraveno podle [39]

Parenterální aplikace a perspektivy pro podávání vakcín

Injekční systémy na bázi kapalných krystalů mají velký potenciál pro dlouhodobé a kontrolované uvolňování léčiv. Ki a kol. [40] vyvinuli formuli pro parenterální podávání leuprolidu, agonisty gonadotropin uvolňujícího hormonu používaného při léčbě rakoviny prostaty. Kapalně krystalický systém byl složen ze sorbitan monooleátu, fosfatidylcholinu a tokoferol acetátu, vykazoval postupné uvolňování leuprolidu po dobu jednoho měsíce a významně snížil rychlost uvolňování v počáteční fázi ve srovnání s referenčním komerčním přípravkem.

Inkorporace léčiv, jako je somatostatin, desmopresin a inzulin, do kubosomů a hexosomů umožňuje jejich řízené uvolňování, což snižuje frekvenci podávání a zlepšuje terapeutické účinky [41]. Lyotropní kapalné krystaly jsou navíc velmi slibnou platformou pro vývoj vakcín, která nabízí lepší stabilitu antigenu, řízené uvolňování a zvýšenou imunogenitu. Liu a kol. [42] vyvinuli kubosomy na bázi imunostimulačního polysacharidu *Polygonatum sibiricum* a následně je povrchově upravili pomocí CTAB (cetrimoniumbromid). Bylo zjištěno, že připravené nanočástice s ovalbuminem (antigenem) mohou sloužit jako účinné adjuvans vakcín k vyvolání buněčné i humorální imunitní odpovědi.

Perorální aplikace

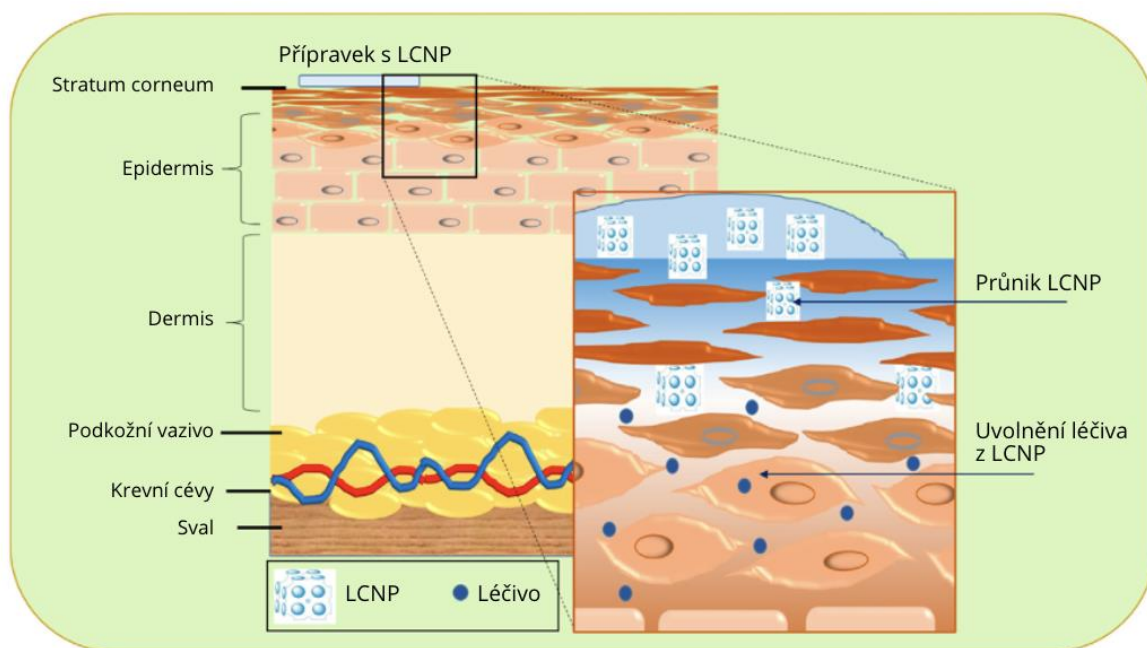
Použitím lyotropních kapalně krystalických systémů při perorálním podávání léčiv byly získány slibné výsledky při překonávání problémů spojených s nízkou biologickou dostupností léčiv a omezenou propustností membrán. Studie Chung a kol. [43], prokázala, že kubosomy na bázi GMO obsahující inzulin mohou udržet hypoglykemický účinek srovnatelný s intravenózním podáním inzulinu, což zdůrazňuje jejich potenciál pro perorální podání. Podobně inkorporace tamoxifenu (modulátoru estrogenového receptoru) do LLC na bázi GMO a PT nejen zlepšila jeho biologickou dostupnost, ale také snížila jeho hepatotoxicitu, což z něj činí účinnější a bezpečnější alternativu pro léčbu rakoviny prsu [44].

Topické podávání léčiv

Systémy pro topické podávání léčiv nabízejí významné klinické výhody díky přímému zacílení na místa působení léčiva, což snižuje systémové vedlejší účinky. Lokální aplikace pronikají vrstvami kůže a umožňují léčit stavy, jako je akné, dermatitida, erytematózní lupus a psoriáza [45].

Mezi běžné produkty pro topické aplikace patří masti, gely, krémy, pasty, emulze, suspenze, prášky a pleťové vody, které mají působit spíše lokálně než systémově. Při nanesení těchto přípravků na pokožku se účinné farmaceutické látky rychle uvolňují a vstřebávají. Jedinou bariérou při topickém podávání léčiva je rohová vrstva kůže – *stratum corneum* (SC), která je přirovnávána modelu cihel (kožní buňky) a malty (mezibuněčné lamely). Snížení obsahu lipidů v mezibuněčných lamelách vede k nekontrolované deskvamaci kožních buněk, zvýšené transepidermální ztrátě vody (TEWL), komplexní destabilizaci kyselého pláště kožního a v důsledku toho k různým dermatologickým poruchám [46].

Struktury LLC a LCNP mají určitou podobnost se strukturou rohové vrstvy. Amfifilní povaha lipidů v kapalných krystalech podporuje interakci s lipidy v mezibuněčných lamelách a zvyšuje propustnost léčiva [47]. Léčiva zapouzdřená v LCNP interagují s pokožkou a lokalizují se v rohové vrstvě, což vede k řízenému uvolňování léčiva. Předpokládá se, že kubická fáze může interagovat se strukturou SC, což vede k vytvoření tzv. kubosomálního depa, jak je znázorněno na Obr. 21, ze kterého se léčivo může řízeně uvolňovat. Kubická fáze může také vytvářet strukturu podobnou biologické membráně [48].



Obrázek 21. Průnik kapalně krystalických nanonosičů kůže

Upraveno podle [46]

Nanočástice z tekutých krystalů lze využít při léčbě různých kožních poruch a onemocnění, jako jsou psoriáza, atopická dermatitida, akné, popáleniny a melanom. Například Hong a kol. [49] prokázali, že LCNP jsou účinné při léčbě chronických zánětlivých onemocnění, jako je atopická dermatitida, kde zvyšují dodávku a retenci terapeutických látek v kůži, což vede k významnému zmírnění symptomů a zánětlivých markerů.

Sureka a kol. [50] vyvinuli a charakterizovali kubosomální gel s tretinoinem pro léčbu akné. Jejich cílem bylo vytvořit systém pro lokální podávání tretinoinu s prodlouženým uvolňováním. Vzhledem k lipofilní povaze léčivo vykazovalo depotní účinek, tj. uvolňovalo se kontrolovanou rychlostí po delší dobu. V porovnání s běžnými přípravky vykazoval tento kubosomální gel třikrát vyšší retenci léčiva v kůži.

Souhrnně lze říci, že léčiva v LLC interagují s tkání a lokalizují se v rohové vrstvě kůže, což vede k řízenému uvolňování léčiv zajišťujícím minimální systémovou dávku, v důsledku čehož se předchází nežádoucím účinkům [46].

Transdermální aplikace

Transdermální přípravky uvolňují léčiva, která prostupují kůží do systémového oběhu, čímž zajišťují účinné plazmatické koncentrace. Tento způsob podání se zaměřuje na cílové tkáně, jako jsou svaly, krevní cévy a klouby, a může sloužit jako alternativa k perorálnímu podávání [45]. Transdermální způsob podání léčiv nabízí několik výhod ve srovnání s perorální aplikací, včetně snadného použití, větší absorpční plochy, vyhnutí se jaternímu metabolismu a snížení vedlejších účinků [46]. V současné době jsou nejvíce zkoumány LLC systémy pro lokální podávání léčiv mezofáze na bázi GMO a PT. Bylo prokázáno, že tyto mezofáze mohou statisticky významně zvýšit prostupnost léčiv, jako je acyklovir (široce používaný prostředek při léčbě herpetických virových infekcí) [51], vitamin K (snižuje tvorbu modřin, podporuje rychlejší hojení) [52] a soli diklofenaku (nesteroidní protizánětlivé léčivo používané ke zmírnění zánětu a bolesti) [53].

Běžnou praxí je používání protizánětlivých léků prostřednictvím lokální aplikace. Tryptolid vykazuje silné protizánětlivé vlastnosti a jeho terapeutický potenciál byl zkoumán při léčbě revmatoidní artritidy. Průnik tryptolidu přes pokožku byl usnadněn jeho inkorporací do LLC, což vedlo k vytvoření hexagonálních a kubických fázových struktur. Výsledky studie *in vivo* [54] prováděné na potkanech prokázaly anti-artritickou aktivitu přípravku a snížení zánětu a zmírnění otoků. Kapalně krystalické nanočástice umožnily výrazné zvýšení prostupnosti léčiva během 48 h a také zvýšení jeho biologické dostupnosti.

Z popsaných příkladů aplikací kapalně krystalických systémů lze posoudit, že mají v oblasti farmacie obrovský potenciál díky své schopnosti zlepšit stabilitu, biologickou dostupnost a řízené uvolňování léčiv. Jejich využití ve formách pro parenterální, perorální, transdermální a topické aplikace ukazuje jejich všestrannost a význam pro inovace v medicíně.

4.2 Kosmetický průmysl

Významnou oblastí, která využívá příznivých fyzikálně-chemických vlastností lyotropních látek, je také kosmetický průmysl, zejména v případě emulgujících a povrchově aktivních látek. V kosmetice se tyto amfifilní molekuly používají jako hydratační, čisticí, pěnicí, a

solubilizační látky, které mění poměry na fázových rozhraních a následně pak také pocity po aplikaci kosmetického přípravku s jejich obsahem na lidskou pokožku.

Mezi klíčové parametry v rámci vývoje kosmetických výrobků patří stabilita, viskozita, textura, schopnost tvorby pěny a teplotní odolnost. Jednou z výzev pro současné výrobce kosmetiky je dosažení optimálních reologických vlastností. Pokud se do lyotropní směsi přidá nová složka (za účelem snížení viskozity), může se topologie fázového diagramu dramaticky změnit, přičemž se změní i příslušné mezomorfnní vlastnosti.

V některých situacích, zejména v případě požadavků na viskóznější kapaliny, se jako výchozí systém pro získání finální emulze používají lyotropní směsi a mikroemulze. Přítomnost kapalně krystalických struktur v těchto směsích může výrazně ovlivnit vlastnosti produktu. Z praxe vyplývá, že stabilita emulzního systému se může pohybovat od několika minut až po několik let po přidání kapalně krystalického materiálu [1].

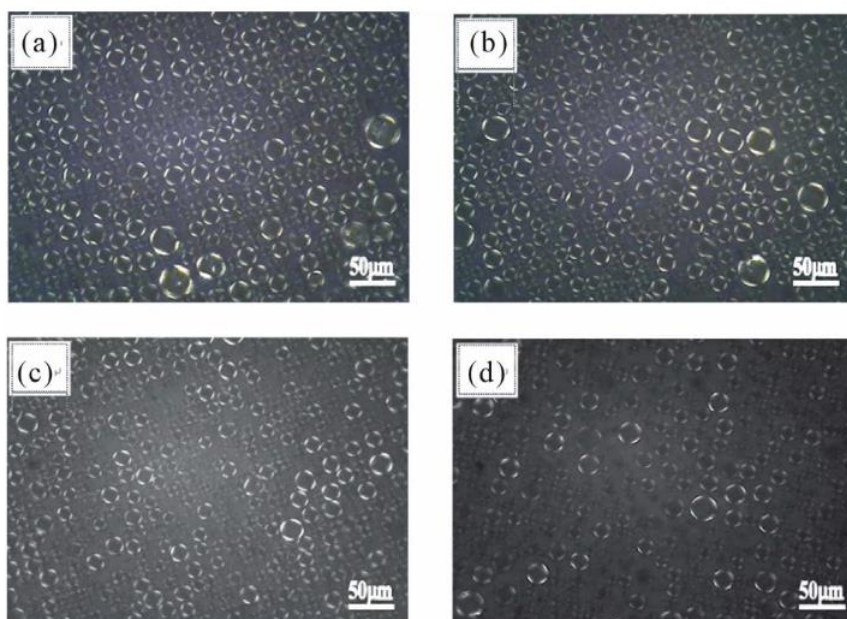
Kapalně krystalické látky a nanočástice se mimo jiné používají jako doručovací systémy aktivních kosmetických látek (AKL), např. kyseliny alfa-lipoové [55], vitamínu C [56, 57], retinolu a UV filtrů [58], silikonů [59], pigmentů a hydrolyzovaného keratinu [60]. Běžně používané enhancery penetrace, jako je propylenglykol a dimethylformamid sulfoxid, jsou sice účinné, ale jsou spojovány s různými negativními vedlejšími účinky, jako je poškození kůže, podráždění a nežádoucí systémová absorpce [46]. Naproti tomu LLC a LCNP snižují toxicitu, chrání AKL před degradací a zvyšují jejich biodostupnost [61, 62].

4.2.1 Kapalně krystalické emulze

Emulze jsou jednou z nejběžnějších forem kosmetických přípravků. V případě makro- a nanoemulzí se jedná o termodynamicky nestabilní směsi, proto je jejich stabilizace a minimalizace jevů vedoucích k agregaci a fázové separaci (koalescence, flokulace a sedimentace) významným úkolem během procesu vývoje nových kosmetických formulací. Použití kapalně krystalických struktur při výrobě produktů je jedním z možných řešení pro překonání těchto výzev. Kapalně krystalické emulze (většinou lamelární emulze, gely) mají teoreticky několik výhod oproti tradičním emulzím, včetně vyšší stability, lepšího zadržování vlhkosti, řízeného uvolňování účinných látek a příjemných sensorických vjemů na pokožce díky svým viskoelastickým charakteristikám.

V rámci zkoumání vlastností LLC struktur bylo pomocí polarizační mikroskopie sledováno jejich chování během 6, 12 a 18 měsíců [63]. Výsledky ukázaly, že emulze zůstávala stabilní po dobu prvních dvanácti měsíců bez výrazných změn (Obr. 22), degradace byla patrná

teprve až po osmnácti měsících skladování. Z toho vyplývá, že struktura kapalných krystalů vykazuje určitou stabilitu, ale jejich účinnost je v podmínkách delšího skladování omezená.



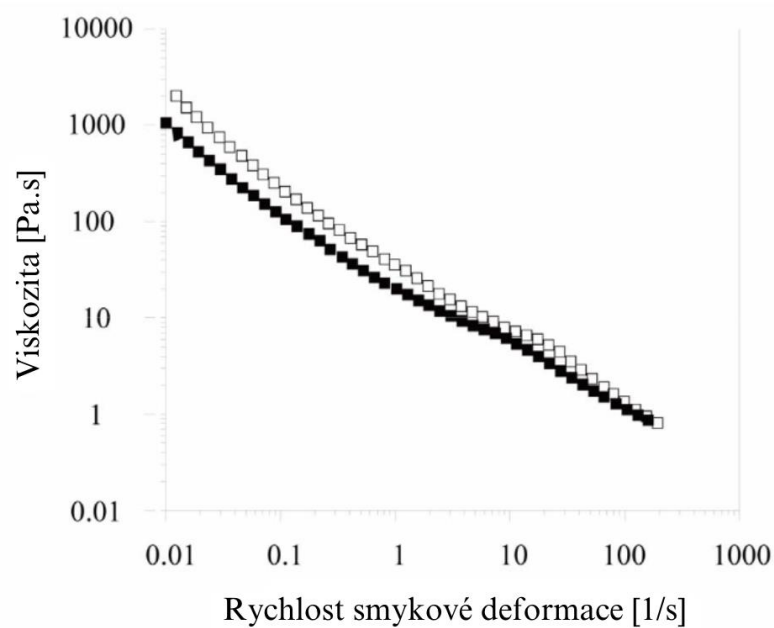
Obrázek 22. Kapalně krystalické emulze v průběhu skladování.

(a) 24 hodin; (b) 6 měsíců; (c) 12 měsíců;

(d) 18 měsíců po přípravě.

[63]

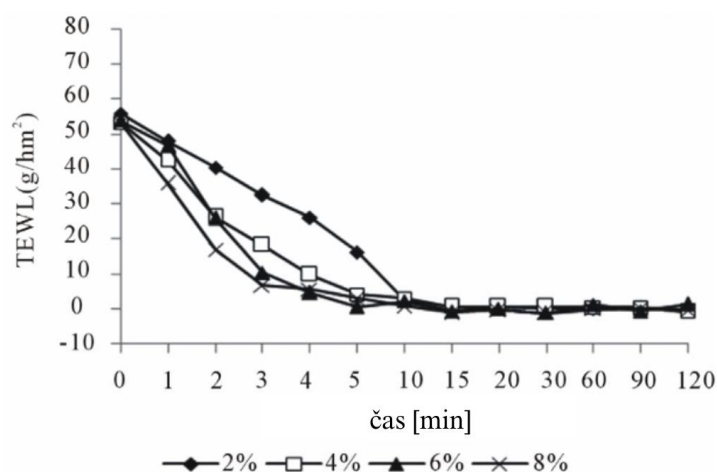
Reologické vlastnosti kapalně krystalických emulzí ovlivňují sensorické vjemy na pokožce po aplikaci produktu. Jak je znázorněno na Obr. 23, dynamická viskozita emulze vykazuje Binghamovo chování, které je charakterizováno tixotropními smykovými vlastnostmi. To znamená, že emulze se chová jako pevná látka, dokud není aplikováno určité smykové napětí, poté teče spíše jako kapalina a její viskozita klesá se zvyšující se smykovou rychlostí, přičemž v klidovém stavu dochází k obnovení její původní viskozity [63]. Tyto vlastnosti jsou výhodné pro kosmetické aplikace, protože zajišťují snadné nanášení a příjemný pocit na pokožce po aplikaci.



Obrázek 23. Tixotropní křivka kapalně krystalické emulze.

Upraveno podle [63]

Pro posouzení vlivu LLC struktur na udržování vlhkosti v tkáních byla změřena transepidermální ztráta vody v pokožce před a po aplikaci emulze. Jak je znázorněno na Obr. 24, TEWL se snižuje se zvyšujícím se obsahem mastných alkoholů C16-18. To naznačuje, že vyšší koncentrace těchto mastných alkoholů zlepšují schopnost emulze zadržovat vlhkost v pokožce, čímž účinně snižují ztrátu vody přes *epidermis* [63].



Obrázek 24. Vliv LLC struktur s různým obsahem mastných alkoholů na transepidermální ztrátu vody.

Upraveno podle [63]

Příznivé hydratační vlastnosti daných emulzí lze vysvětlit tím, že velké množství molekul vody může být zachyceno v uspořádaných kapalně krystalických strukturách díky interakcím s hydrofilními skupinami [63]. Navíc lamelární struktura vytváří podobnou samoorganizující se strukturu jako přirozené lipidy rohové vrstvy, a proto vykazuje vysokou afinitu k pokožce [65, 66].

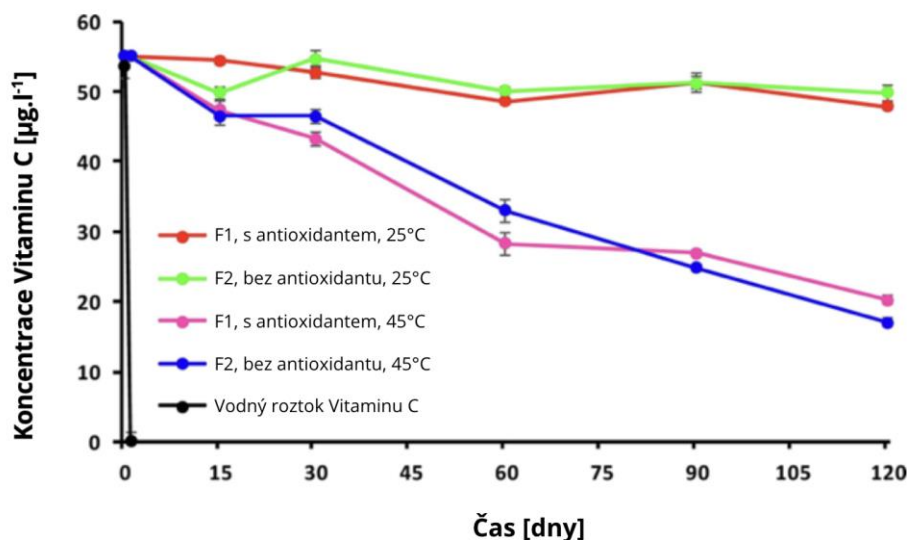
4.2.2 Aplikace v anti-age kosmetice

Složek používaných v kosmetice proti stárnutí je v současné době velké množství. Jejich hlavní funkcí je chránit pokožku před vnějšími stresory (UV záření, oxidace), podporovat regeneraci buněk a produkci klíčových molekul zodpovědných za pevnost a pružnost pokožky – kolagenu, elastinu a glukosaminoglykanů. Aby byla jejich aplikace účinná, musí být zajištěna jejich stabilita a schopnost dostat se do hlubších vrstev pokožky.

Vitamin C

Vitamin C neboli kyselina askorbová je častou složkou kosmetických přípravků vzhledem k jejím silným antioxidačním vlastnostem, schopnosti podporovat syntézu kolagenu a její úloze při zmírňování známek stárnutí pleti a hyperpigmentace [67]. Její zařazení do přípravků péče o pleť však představuje problém kvůli její vysoké náchylnosti k oxidaci. Při vystavení vzduchu, světlu nebo teple může kyselina askorbová rychle degradovat a ztrácet svou účinnost. Proto je stabilizace vitamínu C v kosmetických přípravcích zásadní pro zachování jeho příznivých účinků na pleť.

V rámci zkoumání způsobů zvýšení stability vitamínu C pomocí kapalně krystalických struktur byly připraveny formulace s použitím specifických emulgátorů – cetyl alkoholu a Polysorbátu 60. Hodnotila se fyzikální stabilita a obsah vitamínu C v průběhu času u dvou vzorků – s přidáním antioxidantu metabisulfitu sodného (Obr. 25, F1) a bez antioxidantu (Obr. 25, F2). Jako kontrola byl použit vodný roztok kyseliny askorbové bez přidání emulgátorů a dalších stabilizátorů. Graf ukazuje, že obě emulzní formulace (s antioxidantem i bez něj) výrazně zvýšily stabilitu vitamínu C ve srovnání s vodným roztokem, přičemž emulze F2 účinně chránila vitamin C před oxidací při teplotě 25 °C po dobu až čtyř měsíců, a to i bez přítomnosti antioxidantů. To dokazuje, že samotné strukturní uspořádání emulze je pro uchování vitamínu C rozhodující. Tato ochrana není 100%, jelikož při skladování při větších teplotách byla patrná rychlejší degradace. Stabilizační účinek může souviset především s tím, jak je kyslík distribuován ve dvojvrstvách lamelární struktury kapalného krystalu [56].



Obrázek 25. Chemická stabilita vitaminu C ve formulacích bez (F2) a s přidavkem antioxidantů (F1).

Upraveno podle [56]

Retinol

Retinol, hydrofobní forma vitaminu A, se používá ve farmaceutických a kosmetických přípravcích nejen jako složka proti stárnutí, ale také ke korekci akné, hyperpigmentace a hyperkeratózy [68–70]. Jeho chemická struktura je nestabilní a při vystavení kyslíku, tepla a světlu rychle degraduje. Zapouzdření retinolu do lyotropního gelu na bázi tekutých krystalů poskytuje zvýšenou ochranu proti degradaci, především díky lamelární struktuře, která vytváří bariéru omezující působení vnějších stresových faktorů, jako je světlo a kyslík. Tato metoda zajišťuje nejen nižší míru degradace retinolu, ale umožňuje také lepší kontrolu nad uvolňováním zapouzdřené látky. Struktura gelu LLC pomáhá udržovat integritu retinolu, takže je stabilnější a účinnější po delší dobu [58].

UV filtry

Ochrana proti UV záření je klíčová nejen v rámci prevence vzniku melanomu [71], ale také ke zpomalení procesů fotostárnutí [72]. Organické UV filtry (avobenzone, octocrylene, octyl methoxycinnamate) v ochranných krémech mohou při absorpci UV záření degradovat kvůli své chemické struktuře. Pokud se absorbovaná UV energie neuvolní jako teplo, může porušit chemické vazby UV filtru, což vede k jeho degradaci. Destabilizace UV filtru nejenže

snižuje jeho ochrannou účinnost, ale může také produkovat produkty rozkladu s potenciálními toxickými účinky, což ohrožuje bezpečnost kosmetického přípravku [73].

Ochranné krémy fungují nejlépe, když působí jen na povrchu *stratum corneum*, kde poskytují ochranu před UV zářením, aniž by ovlivňovaly hlubší tkáň. Použití lyotropních kapalných krystalů představuje potenciální strategií, jak zvýšit schopnost zadržování těchto látek v pokožce a snížit průnik kůží.

Použití lamelárního LLC gelu k zapouzdření oktylmethoxycinamátu (octyl methoxycinnamate, OMC) zlepšuje jeho fotostabilitu a účinnost jako UV filtru. Tato inkorporace snižuje možnost průniku OMC do kůže, čímž se zvyšuje jeho bezpečnost tím, že se minimalizuje systémová absorpce. Lamelární struktura gelu LLC navíc usnadňuje rovnoměrnější rozložení OMC na pokožce, což zlepšuje účinnost poskytované ochrany před sluncem [58, 74].

4.3 Výhody a nevýhody použití kapalně krystalických systémů

4.3.1 Výhody

V oblasti nosičů aktivních látek a jejich řízeného uvolňování je možné kapalným krystalům na bázi lipidů a jejich nanonosičům přičíst následující výhody [75]:

- schopnost kontrolovat a cíleně uvolňovat léčiva;
- schopnost zlepšovat stabilitu léčivých a kosmetických přípravků;
- schopnost inkorporovat vysoký obsah léčiva (ve srovnání s jinými nosičovými systémy, např. polymerními nanočásticemi);
- možnost přenosu lipofilních i hydrofilních léčiv; má potenciál chránit makromolekuly, jako jsou proteiny, peptidy a nukleové kyseliny, před fyzikální a chemickou degradací;
- většina použitých lipidů je biologicky odbouratelná, a proto mají vynikající biokompatibilitu, jsou netoxické, nealergické a nedráždivé;
- mohou být formulovány technologiemi na bázi vody a mohou se vyhnout organickým rozpouštědlům.

Lyotropní kapalně krystalové systémy a jejich nanoformulace na bázi lipidů představují obecně velmi perspektivní systémy pro bezpečnější a účinnější podávání léčiv s minimální toxicitou.

4.3.2 Nevýhody

Vývoj kosmetických a farmaceutických výrobků na bázi lyotropních kapalných krystalů a nanočástic v kosmetickém průmyslu představuje i několik výzev.

Za prvé, výroba těchto přípravků vyžaduje sofistikované znalosti fázového chování a přesnou kontrolu formulačních podmínek. Kromě toho mohou být příslušné složky a procesy ve srovnání s konvenčními formulacemi dražší, což zvyšuje celkové náklady.

Ačkoli je známo, že LLC stabilizují účinné látky, jejich struktura může být citlivá na podmínky prostředí, jako je teplota a pH, což může způsobovat problémy se stabilitou. Přísady, jako je kyselina olejová a tokoferyl acetát, mohou pomoci tyto struktury stabilizovat (viz Kapitola 3.3).

Navíc je nezbytné zvážit případné biochemické interakce v různých biologických prostředích, které by mohly vyvolat spontánní fázové přechody, modifikaci struktury systému a změnit celkovou kinetiku uvolňování léčiva [39].

Další komplikací u LLC je zachování jejich struktury při dlouhodobém skladování, zejména při nízkých teplotách. Zatímco některé kubické fáze jsou stabilní až do 0 °C, emulze LLC zůstávají prvních 12 měsíců beze změny, ale po 18 měsících se začínají rozkládat (viz Kapitola 4.2.1).

A konečně, rozšiřování výroby produktů na bázi LLC může být technicky náročné a často vyžaduje specializované vybavení, což představuje další problémy při výrobě ve velkých objemech [39].

4.4 Komerční kosmetické produkty dostupné na trhu ČR

Na základě průzkumu současného trhu kosmetických přípravků byl zjištěno, že výrobci čím dále častěji deklarují obsah kapalných krystalů v jejich kosmetických produktech. Dané tvrzení je často používáno jako součást marketingové strategie, která má přilákat pozornost zákazníků vzhledem k potenciálu technologie LLC v kosmetickém průmyslu. Tato kapitola se zaměří na charakterizaci několika konkrétních příkladů kosmetických produktů s kapalnými krystaly dostupných na českém trhu a jejich přínosy v péči o pleť a vlasy.

4.4.1 Atopalm MLE krém

Hydratační krém Atopalm MLE využívá technologii Multi-Lamellar Emulsion (MLE) [76, 77], která napodobuje přirozenou lamelární strukturu pokožky. Tato technologie

pomáhá obnovit bariérovou funkci pokožky doplněním lipidů, což vede k lepší hydrataci a ochraně. Krém je obzvláště účinný pro suchou a citlivou pleť, zlepšuje zadržování vlhkosti a odolnost pleti vůči stresovým vlivům prostředí. Technologie MLE také usnadňuje dodávání účinných látek, čímž zajišťuje hlubší pronikání a prodlouženou účinnost. Cena produktu za 65 ml je 550 Kč [78].



Obrázek 26. Atopalm MLE krém

[79]

4.4.2 Sérum na oční okolí Opti Crystal Cosmedix

Oční sérum s tekutými krystaly od značky Cosmedix [80] obsahuje jako aktivní složku kyselinu alfa-lipoovou, která pomocí kapalně krystalického doručovacího systému zmírňuje projevy vrásek a zajišťuje antioxidační účinky [55]. Výrobce uvádí, že „*pouhá malá kapka Opti Crystal, běžně přezdívaná jako „magické slzy jednorožce“, pomáhá bojovat proti unaveným, opuchlým očím, tmavým kruhům a jemným vráskám. Díky 99 % obsahu tekutých krystalů se Opti Crystal stal v průběhu let oblíbeným a nejprodávanějším produktem*“ [81]. Tento produkt je možné zakoupit v objemu 7 ml za 3200 Kč.

V uvedeném seznamu ingrediencí [80] jsou cholesteryl oleyl carbonate, cholesteryl nonanoate a cholesteryl stearate, což jsou látky, které mohou být součástí LLC. Tyto složky jsou deriváty cholesterolu, které často tvoří lamelární struktury v tekutých krystalech, což napomáhá stabilitě a účinnosti produktu. Tyto tekuté krystaly mohou zlepšit absorpci aktivních složek, hydrataci a ochranu pokožky.



Obrázek 27. Oční sérum Cosmedix Opti Crystal

[82]

4.4.3 Lamelární emulze na vlasy

Na českém trhu je k dispozici určité množství produktů označovaných jako lamelární voda, esence nebo balzám [83–87], které jsou určeny k „regeneraci“ vlasů, tj. jejich kondicionování, dodání lesku a hladkosti (Obr. 28). Zajímavou vlastností těchto produktů je krátká doba působení, která je uvedena v návodu k použití: stačí nanést produkt na vlasy na 8–20 sekund a poté opláchnout. Daný způsob aplikace se uvádí jako výhoda oproti tradičním kondicionérům a maskám, které vyžadují dobu působení 5 až 20 minut.



L'Oréal Paris
Wonder Water

cca 200 Kč/200 ml



Jade
Supreme Solution

cca 300 Kč/200 ml



Matrix
High Amplify Shine Rinse

cca 250 Kč/200 ml



Redken
Extreme Bleach Recovery

cca 850 Kč/200 ml

Obrázek 28. Příklady komerčních produktů – lamelárních emulzí

[83–86]

Ve složení produktu Marlies Möller Lamellar Repair Essence [87] je lecitin, který může přispívat k tvorbě lamelárních struktur v kombinaci s jinými lipidy a emulgátory. Tyto systémy na bázi lecitinu mají velký potenciál jako fyziologicky přijatelný systém dodávání účinných látek jako je např. askorbyl palmitát [57].



L'Oréal Paris
Wonder Water

cca 1000 Kč/200 ml

Obrázek 29. Lamelární esence Marlies Möller

[87]

ZÁVĚR

Předložená bakalářská práce se zaměřuje na problematiku lyotropních kapalných krystalů (LLC) a jejich aplikace v kosmetickém a farmaceutickém průmyslu. Jsou charakterizovány micelární agregáty, jednotlivé mezofáze a faktory ovlivňující jejich fyzikální a chemické vlastnosti. Práce také popisuje postupy přípravy kapalně krystalických systémů, zahrnující metody top-down, bottom-up a sprejové sušení. Stabilita a reologické chování LLC v závislosti na uspořádání a vnějších podmínkách jsou předmětem další kapitoly.

Významnou část práce představuje kapitola věnovaná praktickému využití, kde jsou uvedeny příklady injekčních, perorálních a transdermálních aplikací LLC ve farmacii. V rámci využití v kosmetickém průmyslu jsou také popsány kapalně krystalické emulze a příklady aplikací LLC v anti-age kosmetice. V souvislosti s kosmetickým využitím jsou diskutovány výhody a výzvy spojené s použitím LLC, včetně jejich schopnosti zvýšit biologickou dostupnost, kontrolovat uvolňování léčiv a zlepšit senzorické vlastnosti produktů. Jsou také zmíněny potenciální kritické aspekty, jako jsou například vysoké náklady na suroviny a výrobu, a potřeba specializovaného zařízení pro velkoobjemovou výrobu. Navíc jsou uvedeny příklady komerčních kosmetických produktů, které deklarují obsah kapalných krystalů ve svém složení.

Závěrem lze shrnout, že lyotropní kapalně krystalické krystaly mají v současnosti vysoký potenciál pro přípravu nosičů k topickému podání látek různé hydrofilicity. Předložená práce poskytuje komplexní přehled o výhodách a omezeních spojených s využitím LLC ve farmacii a kosmetice a může sloužit jako podklad pro další výzkum a vývoj nových formulací využívajících technologii lyotropních kapalných krystalů.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] FIGUEIREDO NETO, Antônio M. a SALINAS, Silvio R. A. *The Physics of Lyotropic Liquid Crystals: Phase Transitions and Structural Properties*. Online. Online edn. Oxford Academic, 2010. ISBN 9780191711756. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198525509.001.0001> [cit. 2024-03-19].
- [2] REINITZER, Friedrich. Beiträge zur Kenntniss des Cholesterins. Online. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly*. 1888, roč. 9, č. 1, s. 421-441. ISSN 0026-9247. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/BF01516710>. [cit. 2024-05-16].
- [3] LEHMANN, Otto. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. Vol. 4. Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig, 1889.
- [4] FRIEDEL, George. *Annales de chimie*. 1922, roč. 1922, č. 18, s. 273. ISSN 0151-9107. *Annales de chimie et de physique*. Франция, Masson., 1884.
- [5] ZHAO, Jianguo; GULAN, Utku; HORIE, Takafumi; OHMURA, Naoto; HAN, Jun et al. *Advances in Biological Liquid Crystals*. Online. *Small*. 2019, roč. 15, č. 18. ISSN 1613-6829. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/sml.201900019>. [cit. 2024-03-19].
- [6] KHOO, Iam Choon. *Liquid Crystals*. Online. Second Edition. John Wiley & Sons, 2006. ISBN 9780470084038. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/0470084030>. [cit. 2024-03-19].
- [7] CARLESCU, Irina. *Liquid Crystals and Display Technology: Introductory Chapter: Nematic Liquid Crystals*. Online. IntechOpen, 2020. ISBN 978-1-78985-505-0. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.92726>. [cit. 2024-03-19].
- [8] SEBASTIÁN, Nerea a MERTELJ, Alenka. *Liquid Crystals: The Beautiful State of Matter*. Online. *Alternator*. 2020, č. 38. Dostupné z: <https://doi.org/10.3986/alternator.2020.38>. [cit. 2024-03-19].
- [9] ZENG, Hao. *Light Driven Microscopic Robot*. Online, Disertační práce. Università degli Studi di Firenze, 2014. Dostupné z: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.28029.46564>. [cit. 2024-05-11].
- [10] DEMUS, Dietrich; GOODBY, John; GRAY, George; SPIESS, Hans a VILL, Volkmar. *Handbook of Liquid Crystals, Volume 2A: Low Molecular Weight Liquid Crystals I*.

Calamitic Liquid Crystals. In: *Handbook of Liquid Crystals*. John Wiley, 2011. ISBN 3527620567, 9783527620562.

[11] CHAVDA, Vivek P.; DAWRE, Shilpa; PANDYA, Anjali; VORA, Lalitkumar K.; MODH, Dharti H. et al. Lyotropic liquid crystals for parenteral drug delivery. Online. *Journal of Controlled Release*. 2022, roč. 349, s. 533-549. ISSN 01683659. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.062>. [cit. 2024-05-11].

[12] STREBLOVÁ, Eva. *Souhrnné texty z chemie: pro přípravu k přijímacím zkouškám (přírodovědné obory, lékařství)*. 4. vydání. Praha: Karolinum, 2017. ISBN 978-80-246-3340-4.

[13] SEDLAŘÍKOVÁ, Jana. *Chemie a technologie tenzidů II*. Učební text. Fakulta technologická, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. CZ.1.07/2.2.00/28.0132

[14] ISRAELACHVILI, Jacob. *Intermolecular and Surface Forces*. Online. Elsevier, 2011. ISBN 9780123751829. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-21560-1>. [cit. 2024-05-11].

[15] SOLEIMANI ZOHR SHIRI, Mohammad; HENDERSON, William a MUCALO, Michael R. A Review of The Lesser-Studied Microemulsion-Based Synthesis Methodologies Used for Preparing Nanoparticle Systems of The Noble Metals, Os, Re, Ir and Rh. Online. *Materials*. 2019, roč. 12, č. 12. ISSN 1996-1944. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ma12121896>. [cit. 2024-05-11].

[16] SEDDON, J.M. a TEMPLER, R.H. Polymorphism of Lipid-Water Systems. Online. In: *Structure and Dynamics of Membranes - From Cells to Vesicles*. Handbook of Biological Physics. Elsevier, 1995, s. 97-160. ISBN 9780444819758. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S1383-8121\(06\)80020-5](https://doi.org/10.1016/S1383-8121(06)80020-5). [cit. 2024-05-11].

[17] SHAN, Xinyu; LUO, Lihua; YU, Zhixin a YOU, Jian. Recent advances in versatile inverse lyotropic liquid crystals. Online. *Journal of Controlled Release*. 2022, roč. 348, s. 1-21. ISSN 01683659. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.05.036>. [cit. 2024-05-11].

[18] SAADAT, Younes; IMRAN, Omar Q.; OSUJI, Chinedum O. a FOUDAZI, Reza. Lyotropic liquid crystals as templates for advanced materials. Online. *Journal of Materials Chemistry A*. 2021, roč. 9, č. 38, s. 21607-21658. ISSN 2050-7488. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/D1TA02748D>. [cit. 2024-05-11].

- [19] LOMBARDO, Domenico; KISELEV, Mikhail A.; MAGAZÙ, Salvatore a CALANDRA, Pietro. Amphiphiles Self-Assembly: Basic Concepts and Future Perspectives of Supramolecular Approaches. Online. *Advances in Condensed Matter Physics*. 2015, roč. 2015, s. 1-22. ISSN 1687-8108. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2015/151683>. [cit. 2024-05-11].
- [20] HUANG, Yiming a GUI, Shuangying. Factors affecting the structure of lyotropic liquid crystals and the correlation between structure and drug diffusion. Online. *RSC Advances*. 2018, roč. 8, č. 13, s. 6978-6987. ISSN 2046-2069. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C7RA12008G>. [cit. 2024-05-11].
- [21] DIERKING, Ingo a AL-ZANGANA, Shakhawan. Lyotropic Liquid Crystal Phases from Anisotropic Nanomaterials. Online. *Nanomaterials*. 2017, roč. 7, č. 10. ISSN 2079-4991. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/nano7100305>. [cit. 2024-05-11].
- [22] CHOUNTOULESI, Maria; PISPAS, Stergios; TSETI, Ioulia K. a DEMETZOS, Costas. Lyotropic Liquid Crystalline Nanostructures as Drug Delivery Systems and Vaccine Platforms. Online. *Pharmaceuticals*. 2022, roč. 15, č. 4. ISSN 1424-8247. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ph15040429>. [cit. 2024-05-11].
- [23] BLANCO-FERNÁNDEZ, Guillermo; BLANCO-FERNANDEZ, Bárbara; FERNÁNDEZ-FERREIRO, Anxo a OTERO-ESPINAR, Francisco J. Lipidic lyotropic liquid crystals: Insights on biomedical applications. Online. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2023, roč. 313. ISSN 00018686. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.102867>. [cit. 2024-05-11].
- [24] MEZZENGA, Raffaele; MEYER, Cedric; SERVAIS, Colin; ROMOSCANU, Alexandre I.; SAGALOWICZ, Laurent et al. Shear Rheology of Lyotropic Liquid Crystals: A Case Study. Online. *Langmuir*. 2005, roč. 21, č. 8, s. 3322-3333. ISSN 0743-7463. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/la046964b>. [cit. 2024-05-11].
- [25] BRYANT, Saffron J.; BATHKE, Elly K. a EDLER, Karen J. Bottom-up cubosome synthesis without organic solvents. Online. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2021, roč. 601, s. 98-105. ISSN 00219797. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.05.072>. [cit. 2024-05-11].
- [27] MULET, Xavier; CONN, Charlotte E.; FONG, Celesta; KENNEDY, Danielle F.; MOGHADDAM, Mino J. et al. High-Throughput Development of Amphiphile Self-Assembly Materials: Fast-Tracking Synthesis, Characterization, Formulation, Application,

and Understanding. Online. *Accounts of Chemical Research*. 2013, roč. 46, č. 7, s. 1497-1505. ISSN 0001-4842. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/ar300285u>. [cit. 2024-05-11].

[28] SHETTY, Srishti a SHETTY, Saritha. Cubosome-based cosmeceuticals: A breakthrough in skincare. Online. *Drug Discovery Today*. 2023, roč. 28, č. 7. ISSN 13596446. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103623>. [cit. 2024-05-11].

[29] DE SOUZA, Juliana; PONTES, Katusca; ALVES, Thais; AMARAL, Venâncio; REBELO, Márcia et al. Spotlight on Biomimetic Systems Based on Lyotropic Liquid Crystal. Online. *Molecules*. 2017, roč. 22, č. 3. ISSN 1420-3049. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/molecules22030419>. [cit. 2024-05-11].

[30] YANG, Chenjing; CHEN, Ran; FENG, Leyun; ZHANG, Rui a CHEN, Dong. Electro-optic response of bipolar nematic liquid crystal confined in oblate spheroid. Online. *Frontiers in Soft Matter*. 2022, roč. 2. ISSN 2813-0499. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/frsfm.2022.1022077>. [cit. 2024-05-11].

[31] WLODZIMIERZ SULEK, Marian a BAK, Anna. The Effect of Liquid Crystalline Structures on Antiseizure Properties of Aqueous Solutions of Ethoxylated Alcohols. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010, roč. 11, č. 1, s. 189-205. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms11010189>. [cit. 2024-05-11].

[32] VENUDHARAN, Veena; CHANDRAPPAN, Anush K.; BILIGIRI, Krishna P. a KALOUSH, Kamil E. Predictive Models for Storage Modulus and Loss Modulus of Asphalt Mixtures. Online. *Journal of Materials in Civil Engineering*. 2016, roč. 28, č. 7. ISSN 0899-1561. Dostupné z: [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)MT.1943-5533.0001550](https://doi.org/10.1061/(ASCE)MT.1943-5533.0001550). [cit. 2024-05-11].

[33] AHMADI, Delaram; MAHMOUDI, Najet; HEENAN, Richard K.; BARLOW, David J. a LAWRENCE, M. Jayne. The Influence of Co-Surfactants on Lamellar Liquid Crystal Structures Formed in Creams. Online. *Pharmaceutics*. 2020, roč. 12, č. 9. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090864>. [cit. 2024-05-16].

[34] RAJABALAYA, Rajan; MUSA, Muhammad Nuh; KIFLI, Nurolaini a DAVID, Sheba R. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. Online. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017, roč. Volume11, s. 393-406. ISSN 1177-8881. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S103505>. [cit. 2024-05-11].

- [35] LIU, Qingtao; DONG, Yao-Da; HANLEY, Tracey L. a BOYD, Ben J. Sensitivity of Nanostructure in Charged Cubosomes to Phase Changes Triggered by Ionic Species in Solution. Online. *Langmuir*. 2013, roč. 29, č. 46, s. 14265-14273. ISSN 0743-7463. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/la402426y>. [cit. 2024-05-11].
- [36] Sivadasan D, Sultan MH, Alqahtani SS, Javed S. Cubosomes in Drug Delivery-A Comprehensive Review on Its Structural Components, Preparation Techniques and Therapeutic Applications. *Biomedicines*. 2023 Apr 7;11(4):1114. doi: 10.3390/biomedicines11041114. PMID: 37189732; PMCID: PMC10135881.
- [37] TAN, Chen; HOSSEINI, Seyed Fakhreddin a JAFARI, Seid Mahdi. Cubosomes and Hexosomes as Novel Nanocarriers for Bioactive Compounds. Online. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022, roč. 70, č. 5, s. 1423-1437. ISSN 0021-8561. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06747>. [cit. 2024-05-15].
- [38] HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. Online. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1963, roč. 52, č. 12, s. 1145-1149. ISSN 00223549. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/jps.2600521210>. [cit. 2024-05-11].
- [39] CHAVDA, Vivek P.; DYAWANAPELLY, Sathish; DAWRE, Shilpa; FERREIRA-FARIA, Inês; BEZBARUAH, Rajashri et al. Lyotropic liquid crystalline phases: Drug delivery and biomedical applications. Online. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023, roč. 647. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123546>. [cit. 2024-05-15].
- [40] KI, Min-Hyo; LIM, Jong-Lae; KO, Jin-Young; PARK, So-Hyun; KIM, Ji-Eon et al. A new injectable liquid crystal system for one month delivery of leuprolide. Online. *Journal of Controlled Release*. 2014, roč. 185, s. 62-70. ISSN 01683659. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.034>. [cit. 2024-05-15].
- [41] BALA, Rajni; SINDHU, Rakesh K.; KAUNDLE, Bharti; MADAAN, Reecha a CAVALU, Simona. The prospective of liquid crystals in nano formulations for drug delivery systems. Online. *Journal of Molecular Structure*. 2021, roč. 1245. ISSN 00222860. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131117>. [cit. 2024-05-15].
- [42] LIU, Zhenguang; NI, Haiyu; YU, Lin; XU, Shuwen; BO, Ruonan et al. Adjuvant activities of CTAB-modified Polygonatum sibiricum polysaccharide cubosomes on immune responses to ovalbumin in mice. Online. *International Journal of Biological*

Macromolecules. 2020, roč. 148, s. 793-801. ISSN 01418130. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.174>. [cit. 2024-05-15].

[43] CHUNG, H.; KIM, J.; UM, J. Y.; KWON, I. C. a JEONG, S. Y. Self-assembled “nanocubicle” as a carrier for peroral insulin delivery. Online. *Diabetologia*. 2002, roč. 45, č. 3, s. 448-451. ISSN 0012-186X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0751-z>. [cit. 2024-05-15].

[44] JAIN, Sanyog; HEERALAL, B.; SWAMI, Rajan; SWARNAKAR, Nitin K. a KUSHWAH, Varun. Improved Oral Bioavailability, Therapeutic Efficacy, and Reduced Toxicity of Tamoxifen-Loaded Liquid Crystalline Nanoparticles. Online. *AAPS PharmSciTech*. 2018, roč. 19, č. 1, s. 460-469. ISSN 1530-9932. Dostupné z: <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0851-9>. [cit. 2024-05-15].

[45] RUELA, André Luís Morais; PERISSINATO, Aline Gravinez; LINO, Mônica Esselin de Sousa; MUDRIK, Paula Silva a PEREIRA, Gislaïne Ribeiro. Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. Online. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016, roč. 52, č. 3, s. 527-544. ISSN 1984-8250. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/s1984-82502016000300018>. [cit. 2024-05-15].

[46] RAPALLI, Vamshi Krishna; WAGHULE, Tejashree; HANS, Neha; MAHMOOD, Arisha; GORANTLA, Srividya et al. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders. Online. *Journal of Molecular Liquids*. 2020, roč. 315. ISSN 01677322. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113771>. [cit. 2024-05-15].

[47] OYAFUSO, Márcia Helena; CARVALHO, Flávia Chiva; CHIAVACCI, Leila Aparecida; GREMIÃO, Maria Palmira Daflon a CHORILLI, Marlus. Design and Characterization of Silicone and Surfactant Based Systems for Topical Drug Delivery. Online. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2015, roč. 15, č. 1, s. 817-826. ISSN 15334880. Dostupné z: <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9181>. [cit. 2024-05-15].

[48] RAJABALAYA, Rajan; MUSA, Muhammad Nuh; KIFLI, Nurolaini a DAVID, Sheba R. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. Online. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017, roč. Volume11, s. 393-406. ISSN 1177-8881. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S103505>. [cit. 2024-05-15].

[49] HONG, Sung Kyeong; MA, Jin Yeul a KIM, Jin-Chul. In Vitro Skin Permeation Enhancement of KIOM-MA-128 by Monoolein Cubosomes. Online. *Journal of Dispersion*

Science and Technology. 2012, roč. 33, č. 10, s. 1503-1508. ISSN 0193-2691. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/01932691.2011.620863>. [cit. 2024-05-15].

[50] SUREKA, Shruti; GUPTA, Gaurav; AGARWAL, Mohit; MISHRA, Anurag; K. SINGH, Santosh et al. Formulation, In-Vitro and Ex-Vivo Evaluation of Tretinoin Loaded Cubosomal Gel for the Treatment of Acne. Online. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2018, roč. 12, č. 2, s. 121-129. ISSN 18722113. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/1872211312666180213121117>. [cit. 2024-05-15].

[51] NIELSEN, Lise Sylvest; HELLEDI, Lise Sylvest a SCHUBERT, Lene. Release Kinetics of Acyclovir from a Suspension of Acyclovir Incorporated in a Cubic Phase Delivery System. Online. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2001, roč. 27, č. 10, s. 1073-1081. ISSN 0363-9045. Dostupné z: <https://doi.org/10.1081/DDC-100108370>. [cit. 2024-05-15].

[52] LOPES, Luciana B.; SPERETTA, Fernanda F.F. a BENTLEY, M. Vitória L.B. Enhancement of skin penetration of vitamin K using monoolein-based liquid crystalline systems. Online. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007, roč. 32, č. 3, s. 209-215. ISSN 09280987. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2007.07.006>. [cit. 2024-05-15].

[53] COHEN-AVRAHAMI, Marganit; ASERIN, Abraham a GARTI, Nissim. HII mesophase and peptide cell-penetrating enhancers for improved transdermal delivery of sodium diclofenac. Online. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010, roč. 77, č. 2, s. 131-138. ISSN 09277765. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.01.013>. [cit. 2024-05-15].

[54] SHAN, Qian-Qian; JIANG, Xiao-Jing; WANG, Fang-Yuan; SHU, Zi-Xuan a GUI, Shuang-Ying. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug carriers for the transdermal delivery of triptolide. Online. *Drug Delivery*. 2019, roč. 26, č. 1, s. 490-498. ISSN 1071-7544. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1602796>. [cit. 2024-05-15].

[55] SHERIF, Saly; BENDAS, Ehab R. a BADAWEY, Sabry. The clinical efficacy of cosmeceutical application of liquid crystalline nanostructured dispersions of alpha lipoic acid as anti-wrinkle. Online. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2014, roč. 86, č. 2, s. 251-259. ISSN 09396411. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.008>. [cit. 2024-05-15].

[56] CARITÁ, Amanda C.; RESENDE DE AZEVEDO, Jacqueline; VINÍCIUS BURI, Marcus; BOLZINGER, Marie-Alexandrine; CHEVALIER, Yves et al. Stabilization of vitamin C in emulsions of liquid crystalline structures. Online. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021, roč. 592. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120092>. [cit. 2024-05-11].

[57] GOSENCA, Mirjam; BEŠTER-ROGAČ, Marija a GAŠPERLIN, Mirjana. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. Online. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013, roč. 50, č. 1, s. 114-122. ISSN 09280987. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.04.029>. [cit. 2024-05-16].

[58] ZAN, Min; LIN, Liangliang; XU, Hujun a SHEN, Jie. Self-assembled lyotropic liquid crystals gel systems for retinol protection and octyl methoxycinnamate skin delivery. Online. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2023, roč. 679. ISSN 09277757. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.132538>. [cit. 2024-05-11].

[59] BROWN, M. A.; HUTCHINS, T. A.; GAMSKY, C. J.; WAGNER, M. S.; PAGE, S. H. et al. Liquid crystal colloidal structures for increased silicone deposition efficiency on colour-treated hair. Online. *International Journal of Cosmetic Science*. 2010, roč. 32, č. 3, s. 193-203. ISSN 0142-5463. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00540.x>. [cit. 2024-05-15].

[60] NAGASAWA, Teruaki; SUZUKI, Hiroyuki; KOYAMA, Masako; SATO, Toshiko; KAWAMURA, Kimio et al. Development of a Novel Penetration-Enhancing Agent for Hair Products. Online. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2013, roč. 03, č. 01, s. 129-134. ISSN 2161-4105. Dostupné z: <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2013.31020>. [cit. 2024-05-15].

[61] HONG-IN, Preaploy a CHAIYANA, Wantida. Potential cosmeceutical lamellar liquid crystals containing black longan (*Dimocarpus longan* Lour.) seed extract for MMP-1 and hyaluronidase inhibition. Online. *Scientific Reports*. 2022, roč. 12, č. 1. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11554-5>. [cit. 2024-05-15].

[62] SILVESTRINI, Ana Vitoria Pupo; CARON, Angelo Luis; VIEGAS, Juliana; PRAÇA, Fabíola Garcia a BENTLEY, Maria Vitoria Lopes Badra. Advances in lyotropic liquid crystal systems for skin drug delivery. Online. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020, roč.

17, č. 12, s. 1781-1805. ISSN 1742-5247. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1819979>. [cit. 2024-05-15].

[63] ZHANG, Wanping a LIU, Lingyan. Study on the Formation and Properties of Liquid Crystal Emulsion in Cosmetic. Online. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2013, roč. 03, č. 02, s. 139-144. ISSN 2161-4105. Dostupné z: <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2013.32022>. [cit. 2024-05-11].

[65] IWAI, H.; FUKASAWA, J. a SUZUKI, T. A liquid crystal application in skin care cosmetics. Online. *International Journal of Cosmetic Science*. 1998, roč. 20, č. 2, s. 87-102. ISSN 0142-5463. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1467-2494.1998.171741.x>. [cit. 2024-05-11].

[66] SUHAIMI, Hamdan a ROSE, Laili. Skin and Liquid Crystal: A brief review on their similarities. Online. *Oriental Journal of Chemistry*. 2016, roč. 32, č. 4, s. 2073-2078. ISSN 0970020X. Dostupné z: <https://doi.org/10.13005/ojc/320434>. [cit. 2024-05-15].

[67] BOO, Yong Chool. Ascorbic Acid (Vitamin C) as a Cosmeceutical to Increase Dermal Collagen for Skin Antiaging Purposes: Emerging Combination Therapies. Online. *Antioxidants*. 2022, roč. 11, č. 9. ISSN 2076-3921. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antiox11091663>. [cit. 2024-05-11].

[68] KOSMOSKI, Gabrielle; MILLER, Dara; CORET, Catherine a ATILLASOY, Evren. A Topical Combination Regimen of Benzoyl Peroxide and Retinol Moisturizer for Mild to Moderate Acne. Online. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2022, roč. 21, č. 12, s. 1340-1346. ISSN 15459616. Dostupné z: <https://doi.org/10.36849/JDD.6845>. [cit. 2024-05-11].

[69] KANG, Hee Young; VALERIO, Laure; BAHADORAN, Philippe a ORTONNE, Jean-Paul. The Role of Topical Retinoids in the Treatment of Pigmentary Disorders. Online. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2009, roč. 10, č. 4, s. 251-260. ISSN 1175-0561. Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00128071-200910040-00005>. [cit. 2024-05-11].

[70] KODALI, Nilesh; PATEL, Viral M. a SCHWARTZ, Robert A. Keratosis pilaris: an update and approach to management. Online. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2023, roč. 158, č. 3. ISSN 27848671. Dostupné z: <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.23.07594-1>. [cit. 2024-05-11].

- [71] GREEN, Adèle C.; WILLIAMS, Gail M.; LOGAN, Valerie a STRUTTON, Geoffrey M. Reduced Melanoma After Regular Sunscreen Use: Randomized Trial Follow-Up. Online. *Journal of Clinical Oncology*. 2011, roč. 29, č. 3, s. 257-263. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.7078>. [cit. 2024-05-11].
- [72] KRUTMANN, Jean; SCHALKA, Sérgio; WATSON, Rachel Elizabeth Beatrice; WEI, Liu a MORITA, Akimichi. Daily photoprotection to prevent photoaging. Online. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2021, roč. 37, č. 6, s. 482-489. ISSN 0905-4383. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/phpp.12688>. [cit. 2024-05-11].
- [73] BRIASCO, Benedetta; CAPRA, Priscilla; MANNUCCI, Barbara a PERUGINI, Paola. Stability Study of Sunscreens with Free and Encapsulated UV Filters Contained in Plastic Packaging. Online. *Pharmaceutics*. 2017, roč. 9, č. 4. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020019>. [cit. 2024-05-11].
- [74] DO PRADO, Alice Haddad; DUARTE, Jonatas Lobato; FILIPPO, Leonardo Delello Di; VICTORELLI, Francesca Damiani; DE ABREU FANTINI, Marcia Carvalho et al. Bioadhesive liquid crystal systems for octyl methoxycinnamate skin delivery. Online. *Journal of Molecular Liquids*. 2022, roč. 345. ISSN 01677322. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117450>. [cit. 2024-05-11].
- [75] ATTAMA, Anthony. Lipid Nanoparticulate Drug Delivery Systems: A Revolution in Dosage Form Design and Development. Online. In: SEZER, Ali Demir (ed.). *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*. InTech, 2012. ISBN 978-953-51-0810-8. Dostupné z: <https://doi.org/10.5772/50486>. [cit. 2024-05-11].
- [76] PARK, B.D.; YOUM, J.K.; JEONG, S.K.; CHOI, E.H.; AHN, S.K. et al. The Characterization of Molecular Organization of Multilamellar Emulsions Containing Pseudoceramide and Type III Synthetic Ceramide. Online. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003, roč. 121, č. 4, s. 794-801. ISSN 0022202X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12470.x>. [cit. 2024-05-15].
- [77] *MLE TECHNOLOGY*. Online. Atopalmglobal.com. 2024. Dostupné z: http://atopalmglobal.com/brand/brand_mletechnology.asp. [cit. 2024-05-15].
- [78] *ATOPALM MLE*. Online. Notino.cz. 2024. Dostupné z: https://www.notino.cz/atopalm/mle-lehky-hydratacni-krem/p-16203501/?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjw3ZayBhDRARIsAPWzx8pmn2XnHMCeYk6uSTLD2s_2UHK6mGXIWU1oAb1OwEC1LIEIpBWvLgoaAmyZEALw_wcB

- [79] *ATOPALM MLE CREAM*. Online. In: Atopalmglobal.com. 2024. Dostupné z: <http://atopalmglobal.com/product/proDetail.asp?cate=223&Pcate=352&Mcate=0&brand=1>. [cit. 2024-05-15].
- [80] *OPTI CRYSTAL*. Online. Cosmedix.com. 2024. Dostupné z: <https://www.cosmedix.com/collections/best-seller/products/opti-crystal>. [cit. 2024-05-15].
- [81] *So what exactly are liquid crystals?* Online. Cosmedix.com. 2024. Dostupné z: https://www.cosmedix.com/blogs/posts/so-what-exactly-are-liquid-crystals?_pos=9&_sid=dce16d616&_ss=r. [cit. 2024-05-15].
- [82] *COSMEDIX Under Eye Serum for Dark Circles & Puffiness, Opti Crystal - Lifting & Firming Liquid Serum for Fine Lines & Wrinkles - Brightening, Moisturizing, & Hydrating Anti Aging Eye Puffy Bags Serum*. Online. Amazon.com. 2024. Dostupné z: <https://www.amazon.com/COSMEDIX-Opti-Crystal-Liquid-Serum/dp/B01CPSP7PM>. [cit. 2024-05-15].
- [83] *L'Oréal Paris Elseve Dream Long Wonder Water*. Online. Notino.cz. 2024. Dostupné z: <https://www.notino.cz/loreal-paris/elseve-dream-long-lehky-kondicioner-na-vlasy/p-16095585/>. [cit. 2024-05-16].
- [84] *Lamelární balzám na vlasy Black Professional Line Jade Supreme Solution*. Online. Makeup.cz. 2024. Dostupné z: <https://makeup.cz/product/831808/>. [cit. 2024-05-16].
- [85] *Péče pro hydrataci a lesk vlasů Matrix High Amplify Shine Rinse*. Online. Svetkadernictvi.cz. 2024. Dostupné z: <https://www.svetkadernictvi.cz/pece-pro-hydrataci-lesk-vlasu-matrix-high-amplify-shine-rinse-250-ml-p-17187#reviews>. [cit. 2024-05-16].
- [86] *Redken Extreme Bleach Recovery Lamellar Water*. Online. Douglas.cz. 2024. Dostupné z: <https://www.douglas.cz/p/redken-extreme-bleach-recovery-lamellar-water-015819>. [cit. 2024-05-16].
- [87] *MARLIES MÖLLER SPECIALISTS Lamellar Repair Essence*. Online. Breuninger.com. 2024. Dostupné z: <https://www.breuninger.com/cz/b/marlies-moeller/specialists/1001373249/p/>. [cit. 2024-05-16].
- [cit. 2024-05-16].

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AKL	aktivní kosmetická látka
CMC	kritická micelární koncentrace
CPP	kritický agregační parametr
Cryo-TEM	kryogenní transmisní elektronová mikroskopie
CTAB	cetrimoniumbromid nebo cetyltrimethylamoniumbromid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DSC	diferenciální skenovací kalorimetrie
G'	dynamický elastický modul
G''	dynamický viskózní (ztrátový) modul
GML	glyceryl monolinoleát, monolinolein
GMO	glyceryl monooleát, monoolein
H ₁	hexagonální fáze
H ₂	hexagonální fáze inverzní
hm.	hmotnost
HTAB	hexadecyltrimethylammoniumbromid
I ₁	kubická diskontinuální fáze
I ₂	kubická diskontinuální fáze inverzní
KL	laurát draselný
L ₁	klasická micela
L ₂	inverzní micela
LC	kapalný krystal
LCD	displej z tekutých krystalů
LCNP	kapalně krystalické nanočástice
LLC	lyotropní kapalné krystaly

L_α	lamelární fáze
L_β	lamelární gel
NaDS, SdS, SLS	dodecylsulfát sodný nebo laurylsulfát sodný
OMC	oktylmethoxycinamát
PG	fytanyl glycerát
PT	fytantriol
SAXS	maloúhlová rentgenová difrakce
SC	stratum corneum
SmA	smectická fáze A
SmC	smectická fáze C
TEWL	transepidermální ztráta vody
UV	ultrafialový
V_1 nebo Q_1	kubická bikontinuální fáze
V_2 nebo Q_2	kubická bikontinuální fáze inverzní

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Typy kapalných krystalů na základě jejich strukturních charakteristik	11
Obrázek 2. Schematické zobrazení fází kapalných krystalů: (a) nematická, (b) smektická A – SmA, (c) smektická C – SmC, (d) cholesterická fáze	13
Obrázek 3. Typické struktury termotropních kapalných krystalů: (a) kalamitická (tyčinkovitá), (b) diskotická (diskovitá) a (c) lomená (banánovitá).	14
Obrázek 4. Grafické zobrazení (a) amfifilní molekuly a (b) strukturní vzorec dodecylsulfátu sodného	16
Obrázek 5. Příklady různých amfifilů: (a) laurát draselný; (b) laurylsulfát sodný; (c) hexadecyl-trimethylamoniumbromid; (d) pentaoxyethylen-dodecylether; (e) lysolecitin .	17
Obrázek 6. Příklad fosfolipidu – fosfatidylserin.....	18
Obrázek 7. Klasická a inverzní micela	19
Obrázek 8. Kritický agregační parametr CPP	19
Obrázek 9. Typy zakřivení v závislosti na kritickém agregačním parametru (CPP): (a) pozitivní zakřivení; (b) nulové zakřivení; (c) negativní zakřivení.	20
Obrázek 10. Schematické zobrazení typických fází v závislosti na koncentraci amfifilu a typu rozpouštědla.	21
Obrázek 11. Fázový diagram amfifilních molekul v izotropním rozpouštědle.	23
Obrázek 12. Příklad struktury kubosomu.	25
Obrázek 13. Schematické znázornění různých metod přípravy kubosomů.: (a) top-down; (b) bottom-up; (c) sprejové sušení.....	26
Obrázek 14. Schematické znázornění procesu syntézy kubosomů.....	27
Obrázek 15. Dynamické viskozitní koeficienty (η) vodných roztoků ethoxylovaných mastných alkoholů.	29
Obrázek 16. Dynamické moduly pro fázi $L\alpha$ při složení 90 % hm. Dimodanu U/J a 10 % hm. vody při 40 °C.....	30
Obrázek 17. Dynamické moduly pro hexagonální fázi při složení 80 % hm. Dimodanu U/J a 20 % hm. vody při 70 °C.	30
Obrázek 18. Dynamické moduly pro bikontinuální kubickou fázi při složení 84 % hm. Dimodanu U/J a 16 % hm. vody při 50 °C.	31
Obrázek 19. Možná lokalizace léčiv v reverzní bikontinuální kubické a reverzní hexagonální fázi	35
Obrázek 20. Farmaceutické aplikace kapalných krystalů.....	37
Obrázek 21. Průnik kapalně krystalických nanonosičů kůží	39
Obrázek 22. Kapalně krystalické emulze v průběhu skladování. (a) 24 hodin; (b) 6 měsíců; (c) 12 měsíců; (d) 18 měsíců po přípravě.	42
Obrázek 23. Tixotropní křivka kapalně krystalické emulze.	43
Obrázek 24. Vliv LLC struktur s různým obsahem mastných alkoholů na transepidermální ztrátu vody.	43

Obrázek 25. Chemická stabilita vitamínu C ve formulacích bez (F2) a s přidavkem antioxidantů (F1).....	45
Obrázek 26. Atopalm MLE krém	48
Obrázek 27. Oční sérum Cosmedix Opti Crystal	49
Obrázek 28. Příklady komerčních produktů – lamelárních emulzí	50
Obrázek 29. Lamelární esence Marlies Möller.....	50