

Zastosowanie liposomów w kosmetologii

Application of liposomes in cosmetology

I WPROWADZENIE

Dermatolodzy i kosmetolodzy od wielu lat zmagają się z problemem opracowania wydajnego sposobu aplikacji substancji aktywnych przez skórę. Lipofilowy charakter zewnętrznych warstw skóry powoduje, że przenikanie wielu związków w głąb skóry jest znacznie utrudnione, a niekiedy wręcz niemożliwe. Martwe keratynocyty tworzą bowiem niepolarną środowisko (warstwa rogowa, *stratum corneum*), gdzie występują przede wszystkim białka fibrylarne i substancje lipidowe. Nawet substancje lipofilne z reguły przenikają przez tę barierę w sposób, który jest niewystarczający do uzyskania silnego efektu biologicznego [1]. Przenikanie przez warstwę rogową może być doświadczalnie przedstawione z użyciem metody *tape-stripping*, polegającej na stosowaniu

taśmy adhezyjnej, za pomocą której usuwa się warstwę rogową, a następnie aplikuje substancję aktywną na odsłonięty żywy naskórek [2, 3].

Współczesne osiągnięcia farmacji, biotechnologii i kosmetologii umożliwiają coraz większą ingerencję w naturalne procesy zachodzące w tkankach. Obecnie wytwarzane preparaty charakteryzuje ściśle ukierunkowane działanie, wpływające na określone aspekty fizjologii tkanki skórnej. Ciągłe jednak poszukuje się wydajniejszych metod wprowadzania drogą transdermalną substancji czynnych do głębszych warstw skóry oraz tkanek podskórnych [4]. Wykorzystanie nanotechnologii do wytworzenia nanocząsteczek transportujących substancje aktywne umożliwia celowaną diagnostykę, leczenie czy wspomaganie organizmu [5]. Uzyskuje się w ten sposób precyzyjny efekt biologiczny [6].

Radosław Balwierz¹
Beata Sarecka-Hujar²
Dominik Marciniak³
Zofia Dzierżewicz¹

¹ Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach, Wydział Ochrony Zdrowia ul. Mickiewicza 29 Katowice
T: +48 32 207 27 05
M: +48 500 584 146
E: radoslaw.balwierz@gmail.com

² Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku ul. Kasztanowa 3 41-205 Sosnowiec

³ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu ul. Borowska 211 50-556 Wrocław

→ 342

I STRESZCZENIE

Problem, z którym od wielu lat zmagają się dermatolodzy i kosmetolodzy, dotyczy opracowania wydajnego sposobu aplikacji substancji aktywnych przez skórę. Obecnie wytwarzane preparaty charakteryzuje ściśle ukierunkowane działanie, wpływające na określone aspekty fizjologii tkanki skórnej. Ciągłe jednak poszukuje się wydajniejszych metod wprowadzania drogą transdermalną substancji czynnych do głębszych warstw skóry oraz tkanek podskórnych. Bardzo obiecującymi nośnikami dla substancji stosowanych w kosmetologii i farmacji są nośniki lipidowe, m.in. liposomy i nanoliposomy. Liposomy to kuliste struktury, powstałe z jednej lub kilku warstw podwójnej błony lipidowej, w których zamknięta jest określona objętość wody.

Celem niniejszej pracy była analiza dostępnych danych literaturowych dotyczących możliwości zastosowania liposomów w kosmetologii.

Słowa kluczowe: liposomy, skóra, transport przez skórę, dyfuzja przezskórna

I ABSTRACT

The main problem affecting dermatologists and cosmetologists for many years was the development of an efficient way of applying active substances through the skin. Currently produced preparations are characterized by a closely targeted action that affects certain aspects of skin tissue physiology. Still, more efficient methods of transdermal delivery of active substances to the deeper layers of the skin and subcutaneous tissues have been searched. Very promising carriers for substances used in cosmetology and pharmacy are lipid carriers, among others liposomes and nanoliposomes. Liposomes are spherical structures formed from one or more layers of double lipid membrane in which a certain volume of water is closed.

The aim of this work was to analyze available literature data on liposome application in cosmetology.

Key words: liposomes, skin, transport through the skin, transdermal diffusion

otrzymano / received

14.04.2017

poprawiono / corrected

17.05.2017

zaakceptowano / accepted

10.06.2017

Bardzo obiecującymi nośnikami substancji stosowanych w kosmetologii i farmacji są nośniki lipidowe, m.in. liposomy i nanoliposomy. Liposomy to kuliste struktury, powstałe z jednej lub kilku warstw podwójnej błony lipidowej, w których zamknięta jest określona objętość wody. Budowa liposomów umożliwia umieszczanie w ich wnętrzu zarówno substancji lipofilnych, jak i hydrofilnych (rys. 1). Zastosowanie modyfikacji chemicznych cząsteczek lipidów budujących liposomy, zwiększa ich specyficzność dla docelowych ligandów [7]. Dzięki swoim wymiarom i właściwościom fizykochemicznym liposomy mogą efektywnie przenikać przez tkanki. Z kolei skład zbliżony do naturalnych błon biologicznych sprawia, że są w pełni biokompatybilne, co znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia ewentualnych efektów ubocznych. Liposomy wykorzystywane są również jako modelowe błony komórkowe w badaniach biologicznych, w chemii, medycynie czy matematyce [4].

I CEL

Celem niniejszej pracy była analiza dostępnych danych literaturowych, dotyczących możliwości zastosowania liposomów w kosmetologii.

I STRUKTURA I STABILNOŚĆ LIPOSOMÓW

I Struktura i podział liposomów

Liposomy zostały odkryte przez Alexa Banghama w trakcie testowania mikroskopu elektronowego. Szybko zaobserwowano, że we wnętrzu tych struktur mogą utrzymywać się różne substancje, w tym woda czy jony. Początkowo liposomy wykorzystywano w biologii i biochemii jako modele molekularne komórek żywych. Później, dostrzeżono również ich potencjał jako nośników substancji czynnych w medycynie i kosmetologii [4].

Liposomy stanowią zamknięte, kuliste struktury o kształcie pęcherzyków o rozmiarach od kilku nanometrów do 1 mikrometra. W dwuwarstwie lipidowej, z której są zbudowane, polarne głowy fosfolipidów wystają na zewnątrz, a węglowodorowe łańcuchy hydrofobowe skierowane są do wnętrza dwuwarstwy [8, 9].

Taka budowa liposomu umożliwia transport substancji czynnych, związków lipofilowych we wnętrzu dwuwarstwy, natomiast hydrofilowych w rdzeniu liposomu. Powierzchnię liposomów można modyfikować oligomerami lub polimerami, a to może znacząco zwiększyć ich trwałość [7]. Poszczególne typy liposomów wyróżnia się na podstawie ich wielkości i morfologii [10].

Ze względu na właściwości otoczki lipidowej, liposomy można podzielić na:

- liposomy obojętne, zbudowane z fosfatydylocholiny, nie mają ładunku w tzw. polarnej głowie, ponieważ reszta fosforanowa z ujemnym ładunkiem skupionym na atomie fosforu jest neutralizowana dodatnim ładunkiem atomu azotu w cholinie (zwiterjon);
- liposomy kationowe – oprócz fosfolipidów i cholesterolu zawierają również związki naładowane dodatnio, np. stearyloamina, bromek etylotrimetyloamoniowy;

- liposomy anionowe – w skład otoczki oprócz fosfolipidów i cholesterolu, wchodzi także związki naładowane ujemnie, w tym kwas fosfatydylowy czy diacetylofosforan [9, 10].

Z kolei na podstawie ilości warstw lipidowych budujących liposomy oraz wielkość przestrzeni wodnej w ich wnętrzu można je podzielić na:

- liposomy wielowarstwowe, do których zalicza się wielowarstwowe pęcherzyki lipidowe MLV (*multilamellar vesicles*) o wymiarach 0,4-10 μm i pęcherzyki oligolamelarne OLV (*oligolamellar vesicles*) o wymiarach 0,1-1 μm ;
- liposomy jednowarstwowe, w tym: małe liposomy jednowarstwowe SUV (*small unilamellar vesicles*), mające rozmiar 0,02-0,05 μm , duże liposomy jednowarstwowe LUV (*large unilamellar vesicles*) o wymiarach 0,1-1 μm , olbrzymie liposomy jednowarstwowe GUV (*giant unilamellar vesicles*) powyżej 1 μm oraz wielopęcherzykowe liposomy MVV (*multivesicular vesicles*) o wielkości powyżej 1 μm [4].

Często dokonuje się modyfikacji struktury liposomów przez: wprowadzenie dodatkowych cząstek na ich powierzchnię, przez zmianę objętości fazy wodnej zamkniętej w ich wnętrzu, przy użyciu metody FAT (*frozen and thawed*) [11, 12], lub ujednolicenie wielkości poszczególnych liposomów w roztworze techniką kalibrowania VET (*vesicles by extrusion technique*) [12]. Aby zwiększyć okres półtrwania we krwi liposomu zawierającego substancję aktywną, mogą być one kowalentnie związane z glikolem polietylenowym PEG [13].

Do modyfikowanych liposomów można zaliczyć:

- transferosomy. Stanowią elastyczną formę liposomów, wytworzonych z lecytyny i substancji powierzchniowo-czynnych, np. cholenu sodu, polisorbatu. Stosunkowo łatwo ulegają odkształceniom i wydajnie przenikają przez warstwę rogową naskórki. Po aplikacji na skórę zaczynają tracić wodę, co skutkuje ich deformacją. Wykorzystywane są do przenoszenia witaminy A lub licznych leków [14];
- etosomy. Oprócz fosfolipidów, zawierają etanol i wodę. Dzięki temu powodują zmiękczenie błon biologicznych i wydajnie penetrują poszczególne warstwy skóry;
- noktosomy. Składają się z hydrofilowego wnętrza, w którym znajdują się glikopeptydy oraz otoczki lipofilnej zbudowanej z ceramidów. Wykorzystuje się je w preparatach do pielęgnacji skóry, szczególnie na noc [4];
- polimerosomy. Wykazują dużą stabilność i zgodność z tkankami organizmu. Do ich wytwarzania zamiast fosfolipidów stosuje się syntetyczne kopolimery, które umożliwiają przy ich pomocy wydajną aplikację wielu substancji lipofilnych i hydrofilowych. W porównaniu z liposomami konwencjonalnymi, są bardziej elastyczne i dużo łatwiej przenikają barierę *stratum corneum*;
- katesomy. Zbudowane z innych niż fosfolipidy związków amfipatycznych, są obdarzone ładunkiem dodatnim. Wykorzystywać je można do przenoszenia substancji rozpuszczalnych

w tłuszczach, w tym pochłaniających promieniowanie ultrafioletowe lub ceramidów. W medycynie można za ich pomocą przenosić również leki rozpuszczalne w wodzie, np. pantenol.

Stabilność liposomów

Liposomy mają charakter koloidów i wykazują szereg charakterystycznych dla nich właściwości, m.in. ruchy Browna. Ponieważ koloidy są układami dyspersyjnymi, zwykle dwuskładnikowymi, ich stabilność jest determinowana przez siły napięcia powierzchniowego, ładunek elektrostatyczny czy hydrofilowość. Duże znaczenie ma również stabilność chemiczna samych lipidów wykorzystanych do produkcji liposomów [4].

Do podstawowych parametrów określających właściwości liposomów należą: rozmiar (określany metodą spektroskopii korelacji fotonowej i rozpraszania światła lasera), liczba warstw, płynność dwuwarstwy w danych warunkach fizycznych (zależy od temperatury i zawartości steroli), ładunek liposomów, objętość zamknięta (określa się za jej pomocą stosunek roztworu enkapsulowanego do ilości użytych lipidów) oraz wydajność enkapsulacji (określa ilość roztworu danej substancji czynnej zamkniętego w liposomach) [11].

Na stabilność liposomów wpływa obecność związków powierzchniowo-czynnych, które przyspieszają proces ich degradacji przez zwiększenie płynności i przepuszczalności liposomalnej dwuwarstwy lipidowej. Wskutek tego poszczególne liposomy łączą się w większe struktury, a substancje czynne w nich zawarte ulegają wyciekowi. Aby temu zapobiec, stosowane są błony z glikoaminoglikanów i atelokolagenu, otaczających liposomy od zewnątrz [4]. Procesy utleniania i degradacji fosfolipidów hamuje się, stosując antyoksydanty, uwodornione formy lecytyn i wykorzystanie nasyconych lipidów niejonowych do produkcji liposomów. Degradacja liposomów może następować także pod wpływem alkoholi czy silnie dysocjujących soli [10]. Duże znaczenie dla ich stabilności mają też siły napięcia powierzchniowego, ich ładunek, długość łańcuchów węglowodorowych, płynność dwuwarstwy w danym zakresie temperaturowym czy hydrofobowość [4].

Głównym czynnikiem, odpowiedzialnym za stabilność kinetyczną liposomów, jest obecność ładunku elektrycznego na powierzchni ich cząstek. Ładunki występują w liposomach w dwóch obszarach, tworzących tzw. podwójną warstwę elektrostatyczną [15], mianowicie w nieruchomej warstwie jonów przylegających – promień tej strefy nazywany jest mianem promienia ścinania oraz w ruchomej sferze jonowej, która powstaje w wyniku przyciągania cząstek o ładunku przeciwnym do obecnego na powierzchni liposomu.

Elektrostatyczny potencjał, który pojawia się na granicy faz w bezpośrednim sąsiedztwie liposomów, nazywany jest mianem potencjału elektrokinetycznego dzeta (ζ). Jest on zależny w dużym stopniu od rodzaju cząstek, właściwości ośrodka dyspersyjnego oraz stężenia występujących w nim jonów. Ulega on zmniejszeniu wraz ze wzrostem siły jonowej roztworu, więc także wraz ze wzrostem stężenia fazy rozproszonej, jaką stanowią liposomy. Istotne jest zapewnienie wysokich wartości potencjału

dzeta dla uzyskania odpowiedniej stabilności roztworów koloidalnych wytworzonych z użyciem liposomów. Dzięki temu zachowują one znaczną stabilność i są mniej podatne na procesy związane z degradacją chemiczną czy nadmierną koagulacją. Koagulacja wpływa niekorzystnie na właściwości kosmetyków i leków zamkniętych w liposomach, gdyż powoduje łączenie się poszczególnych ich cząstek w większe agregaty, co obniża wydajność liposomów w transporcie substancji aktywnych [4].

Metody wytwarzania liposomów

Związkami najczęściej stosowanymi do produkcji liposomów są fosfolipidy, lecytyny, sfingolipidy, niektóre niejonowe związki powierzchniowo czynne, ale także glikolipidy, sterole oraz kwasy i zasady organiczne. Dodatkowo, w trakcie modyfikacji liposomów mogą być używane syntetyczne polimery oraz przeciwciała specyficzne tkankowo. Dobór poszczególnych składników przekłada się na właściwości otrzymanych liposomów, ich ładunek, wielkość oraz możliwości wykorzystania w praktyce. W procesie wytwarzania liposomów istotne znaczenie ma zapewnienie ich trwałości, co wpływa na stabilność gotowych preparatów kosmetycznych i leków [16].

Obecnie istnieje wiele wydajnych metod wytwarzania liposomów. Ich wybór zależy od planowanej wielkości nośników, liczby warstw i późniejszego zastosowania. Znaczenie ma również odpowiedni dobór aparatury produkcyjnej i skala wytwarzania [10].

Wśród metod wytwarzania liposomów wyróżnia się m.in. metodę hydratacji lipidów, sonifikacji, wstrzykiwania etanolewego, wstrzykiwania eteru, przy użyciu dializy detergentowej, odparowywanie metodą faz odwróconych.

ZASTOSOWANIE LIPOSOMÓW W KOSMETOLOGII

Pierwsze praktyczne zastosowanie liposomów w preparatach kosmetycznych miało miejsce w latach 80. ubiegłego wieku w firmach L'Oréal i Dior. Od tego momentu stały się one bardzo popularne [4]. Do preparatów kosmetycznych, najczęściej wykorzystujących formułę liposomową, należą:

- kremy pielęgnacyjne na noc, na dzień, pod oczy oraz anti-aging;
- kremy, żele i balsamy po goleniu;
- preparaty służące do samoopalania;
- olejki przeznaczone do likwidacji rozstępów;
- płyny do kąpieli;
- preparaty do pielęgnacji skóry w trakcie korzystania z sauny;
- toniki bezalkoholowe [17].

W obecnie stosowanych kosmetykach najczęściej wykorzystuje się liposomy o wymiarach 100-300 nm. Sposób ułożenia dwuwarstwy lipidowej, przypominający naturalne błony biologiczne, sprawia, że stosunkowo łatwo ulegają fuzji z błonami komórkowymi, co z kolei przekłada się na wydajną penetrację tkanki skórnej [16]. Pęcherzyki liposomów w preparatach kosmetycznych chronią zawarte w nich substancje czynne przed czynnikami zewnętrznymi i przed rozkładem enzymatycznym w czasie przechowywania. Dzięki temu są doskonałymi

Tabela 1 *Przykłady substancji stosowanych w kosmetykach i preparatach leczniczych enkapsulowanych w liposomach*

Ekstrakty z roślin	Proteiny	Związki syntetyczne i inne	Związki w liposomach specjalnych
<ul style="list-style-type: none"> - wyciągi z aloesu, tymianku, kiełków pszenicy, chmielu, miłorzębu japońskiego, skrzypu polnego, nagietka, korzenia żeń-szenia, kwiatów arniki, karczocha, korzenia łopianu 	<ul style="list-style-type: none"> - kolagen - elastyna - wyciągi zwierzęce z grasicy, śledziony, łożyska, błony śluzowej żołądka czy jelit - wyciągi z embrionów kurzych, tkanki mózgowej świń, chrząstek i szpiku kostnego młodych zwierząt 	<ul style="list-style-type: none"> - witaminy pozyskiwane z surowców naturalnych i produkowane syntetycznie - pantenol - alantoina - kofeina - filtry UV - tyrozyna - DHA - kwas hialuronowy - hormony zwierzęce i ludzkie - fitohormony - kwas asparaginowy - hydroksykwasy 	<ul style="list-style-type: none"> - ATP i inne cząsteczki bogate w energię - dysmutaza ponadtlenkowa - fibrynonektyna - heparyna - karnityna - aminokwasy - glutation - koenzym Q10 - antybiotyki i inne substancje o działaniu leczniczym

ATP – adenozyntrifosforan; UV – promieniowanie ultrafioletowe; DHA – kwas dokozaheksaenowy
Źródło: [4]

nośnikami substancji wrażliwych na degradację lub związków trudno rozpuszczalnych, w tym enzymów czy witamin [18-20]. Uwalniają je dopiero po osiągnięciu miejsca docelowego w organizmie [21].

Po nałożeniu preparatu na powierzchnię skóry między komórkami naskórka a samymi liposomami zachodzi szereg takich zjawisk, jak m.in.:

- adsorpcja na powierzchni keratynocytów i powolne uwalnianie substancji czynnych;
- transfer lipidowy między liposomami a błonami komórkowymi keratynocytów – zawartość nośnika pozostaje na zewnątrz lub przechodzi do wnętrza komórek, natomiast same lipidy mogą ulegać fuzji z błoną komórkową;
- endocytoza, w czasie której liposomy są wchłaniane do wnętrza komórki i tam rozkładane z uwolnieniem zawartych w nich substancji;
- fuzja lipidów tworzących liposomy z błoną komórkową [16, 22].

W trakcie interakcji kosmetyku zawierającego liposomy z komórkami naskórka dochodzi do upłynnienia w pewnym stopniu błon komórkowych, co umożliwia łatwiejsze wnikanie do ich wnętrza związków aktywnych. W badaniach Cieślak-Boczula i wsp. [23] wykazano, że obecność flufenazyny w błonie lipidowej prowadzi do jej rozluźnienia i upłynnienia. Niekiedy stosuje się również tzw. puste liposomy, które dzięki odpowiedniemu składowi umożliwiają poprawę funkcji transportowych naskórka. Dzięki temu zawarte w kosmetyku związki łatwiej przenikają do głębszych warstw skóry. Puste liposomy można stosować w celu wspomagania leczenia zmian patologicznych skóry, w tym trądziku [17].

Podanie formy lizosomalnej preparatu na skórę powoduje pojawienie się wzajemnych oddziaływań, które przebiegają na czterech różnych poziomach: powierzchni skóry, warstwy rogowej naskórka, głębszych warstw naskórka i skóry właściwej [22].

Po zetknięciu się liposomów z zewnętrzną warstwą *stratum corneum* część z nich ulega rozkładowi, pozostałe zaś przyłączają się do zrogowaciałych keratynocytów. Mogą w ten sposób uzupełniać braki kwasów tłuszczowych z grupy niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych NNKT (EFA – *Essential Fatty Acid*) i pewnych składników naturalnego czynnika nawilżającego NMF (*Natural Moisturizing Factor*). Dzięki temu można uzyskać efekt nawilżający i wygładzający po użyciu preparatu kosmetycznego. Te z liposomów, które nie zatrzymały się na powierzchni skóry po aplikacji, przechodzą do warstwy rogowej naskórka, następnie zaś przenikają do przestrzeni międzykomórkowych, gdzie uwalniana jest ich zawartość. W tym przypadku przyczyniają się, w zależności od składu chemicznego i enkapsulowanych substancji czynnych, do poprawy wilgotności skóry, jej regeneracji i odnowy. Jeżeli przejdą one do głębszych warstw naskórka, interakcje między nimi i komórkami opierają się na wcześniej wymienionych mechanizmach endocytozy, adsorpcji, wymiany lipidów i fuzji błon. Dodatkowo zachodzi zjawisko *contact-release*, czyli tzw. uwolnienia kontaktowego. Jego mechanizm nie jest do końca wyjaśniony. Następuje ono w chwili zetknięcia się powierzchni liposomu z błoną komórkową, co powoduje uwolnienie substancji czynnych zawartych w fazie lipidowej lub też wodnej. Najprawdopodobniej znaczenie ma tutaj wzrost rozpuszczalności otoczki liposomowej [22].

Dzięki postępowi technologii wytwarzania i modyfikacji liposomów możliwe jest wprowadzanie do ich wnętrza coraz większej ilości substancji czynnych o działaniu kosmetycznym czy terapeutycznym. Najczęściej stosowane do wyrobu kosmetyków substancje aplikowane w liposomach przedstawione zostały w tabeli 1.

Wraz z liposomami do tkanki skórnej dostawać się mogą ze środowiska zewnętrznego substancje potencjalnie dla niej szkodliwe [24]. Dlatego ważne jest, aby aplikować krem z liposomami na dokładnie oczyszczoną skórę, przede wszystkim na noc. Kremy te nie mogą również zawierać potencjalnie szkodliwych barwników, które wraz z liposomami dostawałyby się

do wnętrza skóry. Poza tym, wiele kosmetyków liposomowych przeznaczonych jest do regeneracji skóry dojrzałej i nie powinny być używane przed 30. rokiem życia. Zbyt intensywne odżywienie młodej skóry może prowadzić do zjawiska „uzależnienia się” od tych preparatów. W praktyce kuracja trwająca 2 do 4 tygodni wystarcza do przywrócenia równowagi tkance skórnej, dlatego przeznaczone są one do okresowych kuracji wspierających normalne zabiegi pielęgnacyjne wykonywane codziennie [1, 25].

PODSUMOWANIE

Obserwujemy ciągły rozwój rynku kosmetycznego. Produkowane kosmetyki są coraz bardziej skuteczne, a wiele z nich wykazuje działanie ukierunkowane, przeznaczone dla specyficznych grup odbiorców. Prowadzone w ostatnich latach badania nad liposomami, ich właściwościami fizycznymi, chemicznymi, biologicznymi oraz postęp w dziedzinie ich wytwarzania spowodował, że coraz częściej stosowane są w preparatach kosmetycznych. Obecnie na rynku kosmetycznym preparaty liposomowe mają ugruntowaną pozycję, a ich efektywność jest bezsporna. Trwają prace nad innymi nanonośnikami, ułatwiającymi transport substancji czynnych w głąb skóry w kosmetykach czy preparatach leczniczych.

LITERATURA

1. M.R. Prausnitz, P.M. Elia, T.J. Franz, M. Schmuth, J.C. Tsai, G.K. Menon, K.R. Feingold: *Skin barrier and transdermal drug delivery*, *Dermatology*, 3, 2012, 2065-2073.
2. D.I.J. Morrow, P.A. McCarron, A.D. Woolfson, R.F. Donnelly: *Innovative strategies for enhancing topical and transdermal drug delivery*, *Open Drug Deliv. J.*, 1, 2007, 36-59.
3. M. Zilius, K. Ramanauskienė, V. Briedis: *Release of propolis phenolic acids from semisolid formulations and their penetration into the human skin in vitro*, *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2013.
4. M. Górczyńska, J. Gościńska, I. Nowak: *Liposomy w kosmetyce – otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne i zastosowanie*, [w:] G. Schroeder (red.): *Kosmetyki – bioaktywne składniki*, Wydawnictwo Curisiva, 2012, 25-47.
5. A. Ostrozka-Cieslik, B. Sarecka-Hujar: *The use of nanotechnology in modern pharmacotherapy*, [in:] A. Grumezescu (Eds.): *Multifunctional Systems for Combined Delivery, Biosensing and Diagnostics 1st Edition*, Elsevier, Amsterdam, 2017, 139-158.
6. C. Medina, M.J. Santos-Martinez, A. Radomski, O.I. Corrigan, M.W. Radomski: *Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance*, *Br J Pharmacol*, 150, 2007, 552-558.
7. J. Żwiawiak, K. Sowa-Kasprzyk: *Nanocząstki w roli nośników substancji aktywnych*, *Farmacja Współczesna*, 7, 2014, 1-8.
8. D. Pentak, W. Sułkowski: *Some properties of liposome membranes*, *Czasopismo Techniczne. Środowisko*, 103, 2006, 33-38.
9. S. Jurkowska: *Surowce kosmetyczne*, Wyższa Szkoła Fizykoterapii, Wrocław 2002, 212-217.
10. M.C. Martini: *Kosmetologia i farmakologia skóry*, Wyd. PZWL, Warszawa 2007, 432-442.
11. A. Kozubek: *Wstęp do technologii liposomowej*, Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław 2004, 1-40.
12. G. Gregoriadis: *Liposome technology. Vol. 1 Liposome preparation and related techniques*, Informa Healthcare, London 2007, 3, 35-64.
13. T. Fukuta, T. Asai, Y. Kiyokawa, T. Nakada, K. Bessyo-Hirashima, N. Fukaya, K. Hyodo, K. Takase, H. Kikuchi, N. Oku: *Targeted delivery of anticancer drugs to tumor vessels by use of liposomes modified with a peptide identified by phage biopanning with human endothelial progenitor cells*, *Int J Pharm*, 524, 2017, 364-372.
14. K. Cal, J. Stefanowska: *Metody zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę*, *Farm Pol*, 66, 2010, 514-520.
15. E.T. Dutkiewicz: *Fizykochemia powierzchni*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa 1998, 137-208.
16. R. Glinka: *Receptura kosmetyczna*, Oficyna Wydawnicza, Łódź 2003, 275-280.
17. D. Bartosiewicz, A. Kozubek: *Liposomy w dermatologii*, *Lek w Polsce*, 7, 2008, 85-92.
18. A. Ostróżka-Cieslik, A. Banyś, B. Sarecka-Hujar: *Sposoby wykorzystania enzymów w przemyśle farmaceutycznym*, [w:] B. Zdunek, M. Olszówka (red.): *Przegląd wybranych prac z zakresu enzymologii*, Fundacja na rzecz Promocji Nauki i Rozwoju TYGIEL, Lublin, 2016, 83-98.

19. A. Foco, M. Gasperlin, J. Kristl: *Investigation of liposomes as carriers of sodium ascorbyl phosphate for cutaneous photoprotection*, *Int J Pharm*, 291, 2005, 21-29.
20. G. Serrano, P. Almudéver, J.M. Serrano, J. Milara, A. Torrens, I. Expósito, J. Cortijo: *Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment of skin disorders*, *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 8, 2015, 591-599.
21. H. Puzanowska-Tarasiewicz, A. Wilczewska: *Podstawy chemii kosmetycznej*, Wyższa Szkoła Kosmetologii i Ochrony Zdrowia, Białystok 2006, 134-135.
22. A. Jankowski, B. Sarecka-Hujar, J. Wysocka: *Liposomy – postać modyfikująca transport substancji aktywnych przez skórę. Część 1. Zastosowanie w transporcie leków o działaniu miejscowym*, *Ann Acad Med Siles*, 65, 2011, 38-44.
23. K. Cieślak-Boczuła, K. Gąsiorowski, A. Jaszczyszyn, P. Świątek, W. Malinka: *Rola lamelarnych warstw lipidowych w procesie przenikania substancji przez skórę*, *Kosmetologia Estetyczna*, 2(1), 2013, 19-22.
24. C. DinuPirvu, C. Hlevca, A. Ortan, R. Prisada: *Elastic Vesicles As Drugs Carriers Through The Skin*, *Farmacia*, 58(2), 2010, 128-135.
25. A. Pikura: *Estetoreksja – nowy rodzaj uzależnienia*, *Kosmetologia Estetyczna* 2(4), 2015, 141-143.