

Olejki eteryczne i ich składniki jako środki wspomagające przenikanie przez skórę w przypadku przezskórnego dostarczania leków: przegląd

Anna Herman, Andrzej P. Herman

Pierwsze wydanie: 31 grudnia 2014

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jphp.12334>

<https://www.mdpi.com/2223-7747/12/20/3616>

<https://doi.org/10.1111/jphp.12334>

Abstrakcyjny

Cele

W tym artykule skupiliśmy się na olejkach eterycznych i ich składnikach jako środkach wspomagających przezskórne przenikanie leków, mechanizmie ich działania, a także ich potencjalnej toksyczności.

Kluczowe ustalenia

Olejki eteryczne i ich lotne składniki mogą przenikać przez skórę, a także zwiększać penetrację różnych leków z miejscowych formuляcji do dolnych warstw skóry, wykorzystując różne mechanizmy działania oparte na (1) rozpadzie wysoce uporządkowanej struktury lipidów międzykomórkowych między korneocytami w warstwie rogowej, (2) interakcji z domeną międzykomórkową białka, która indukuje ich modyfikację konformacyjną, (3) zwiększeniu partycjonowania leku. Po zastosowaniu na skórę olejki eteryczne i ich składniki są szybko metabolizowane, nie kumulują się w organizmie i szybko wydalone, co silnie sugeruje, że można je z powodzeniem stosować jako bezpieczne środki zwiększające penetrację.

Streszczenie

Olejki eteryczne i ich składniki mogą być preferowane zamiast tradycyjnie stosowanych materiałów syntetycznych, jako bezpieczne i odpowiednie środki zwiększające przenikanie, wspomagające przezskórną absorpcję leków hydrofilowych i lipofilowych z formuляcji miejscowych do dolnych warstw skóry.

Wstęp

Olejki eteryczne są szeroko stosowane w przemyśle kosmetycznym, farmaceutycznym, medycznym i spożywczym jako środki przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe. 1 Posiadają działanie przeciwutleniające i przeciwzapalne, 2 działanie przeciwnowotworowe, 3 wspomagają gojenie się ran, 4 mogą zastąpić konwencjonalnie stosowane środki konserwujące, 5 pestycydy 6 i odgrywają wiele innych biologicznych ról. 7 Liczne biologiczne działania olejków eterycznych i ich składników są szeroko stosowane w zapobieganiu i leczeniu wielu ludzkich chorób. 8 Dlatego te naturalne środki mogą być preferowane w stosunku do tradycyjnie stosowanych materiałów syntetycznych jako bezpieczne i odpowiednie środki zwiększające przenikanie, wspomagające przezskórne wchłanianie szeregu leków z formuляcji miejscowej do dolnych warstw skóry.

W niniejszym przeglądzie omówiono rolę olejków eterycznych i ich składników w transdermalnym systemie dostarczania leków jako wzmacniaczy przenikania przez skórę. Opisano również możliwy mechanizm ich przenikania przez skórę i ich toksyczność.

Wnikanie olejków eterycznych i ich związków przez skórę.

Na wchłanianie przez skórę wpływa szereg czynników, w tym pochodzenie (człowiek, zwierzę) i rodzaj skóry, właściwości fizykochemiczne badanego związku i systemy dostarczania, a także możliwe wstępne przygotowanie skóry i czynniki środowiskowe. W tym celu do badania penetracji związków aktywnych przez skórę stosuje się liczne modele *in vitro* i *in vivo*.⁹ Spośród nich skóra ludzka jest najbardziej wiarygodnym modelem do oceny przezskórnej penetracji związków aktywnych. Jednak jej dostępność jest ograniczona. Dlatego do przeprowadzania testów penetracji powszechnie stosuje się skórę zwierzęcą. Szeroki zakres modeli zwierzęcych (naczelnie, świnię, myszy, szczury, świnki morskie, węże) został zaproponowany jako odpowiedni zamiennik skóry ludzkiej. Niestety, anatomiczna struktura skóry (grubość, skład lipidów międzykomórkowej warstwy rogowej (SC), liczba łodyg skóry, gęstość mieszków włosowych, anatomia naczyń i układ włókien kolagenowych) różni się między gatunkami ludzi i zwierząt.⁹ Te różnice w strukturze skóry wpływają na ilość, taśmę i łatwość penetracji badanych substancji przez skórę. Skóra gryzoni, z wyjątkiem skóry świń i szczurów, wykazuje ogólnie wyższy wskaźnik przenikania niż skóra ludzka.⁹⁻¹² Dlatego też znalezienie korelacji między modelami zwierzęcymi i ludzkimi w celu przewidywania wchłaniania przezskórnego u ludzi wciąż stanowi wyzwanie dla naukowców.

Innym parametrem wpływającym na przenikanie przezskórne jest struktura skóry. Głównym ograniczeniem przenikania związków aktywnych przez skórę jest pokonanie najbardziej zewnętrznej warstwy nieżywego naskórka – SC. SC służy jako lipofilowa bariera ograniczająca szybkość wchłaniania toksyn chemicznych i biologicznych, a także przeznaskórkowa utrata wody.¹³ Istnieje tylko kilka możliwych ścieżek przenikania związków aktywnych przez naskórek, które obejmują przenikanie transkomórkowe (wewnątrzkomórkowe) przez korneocyty SC, przenikanie przez przestrzenie międzykomórkowe SC i przenikanie przydatków przez mieszki włosowe, gruczoły łojowe i/lub potowe (Rysunek 1). Związki hydrofilowe dzielą się preferencyjnie na domeny wewnątrzkomórkowe, lipofilowe permeanty przechodzą przez SC przez drogę międzykomórkową, ale większość cząsteczek przechodzi przez SC obiema drogami.¹⁴ Jednak powszechnie uważa się, że droga międzykomórkowa stanowi główną drogę i główną barierę przenikania większości leków. Polarność, masa cząsteczkowa (<500 Da), stężenie związków aktywnych w formulacji, rozpuszczalność cząsteczek w oleju i wodzie oraz skład preparatu znacząco wpływają na ich penetrację przez skórę.¹⁵ Dlatego tylko mniejszość cząsteczek o określonych właściwościach fizykochemicznych może wystarczająco przenikać przez skórę, a w przypadku leków z krążeniem krwi do tkanki podskórnej. Wśród nich znajdują się olejki eteryczne i ich składniki aktywne.^{13, 15 - 17}

Rysunek 1

Otwórz w przeglądarce rysunkówPrezentacja PowerPoint

Drogi przenikania leków przez skórę.

Mechanizm działania olejków eterycznych i ich związków aktywnych wspomagających penetrację.

Środki wzmacniające przenikanie to środki, które mogą zwiększyć dyfuzyjność leku przez skórę, zmniejszając opór bariery SC bez uszkodzania żywych komórek. W idealnym przypadku środek wzmacniający powinien posiadać następujące właściwości: farmakologicznie obojętny, niedrażniący, nietoksyczny, niealergizujący, kompatybilny z lekami, mający dobre właściwości rozpuszczające, bezwonny, bezsmakowy, bezbarwny, niedrogi, nie powodujący utraty płynów ustrojowych, elektrolitów i innych endogennych materiałów, łatwy do usunięcia ze skóry i szybko powracający do swojej naturalnej bariery. 16, 18 Na przestrzeni lat obszerne badania przesiewowe i testy zidentyfikowały różne klasy substancji chemicznych jako potencjalne środki wzmacniające przenikanie przez skórę. Do najczęściej badanych substancji wspomagających przenikanie należą: sulfotlenki (dimetylosulfotlenek, dimetyloacetamid), azon (1-dodecyloazacykloheptan-2-on, laurokapran), pirolidony (2-pirolidon, N-metylo-2-pirolidon), mocznik, kwasy tłuszczowe i pochodne (kwas laurynowy, kwas mirystynowy, kwas kaprylowy, kwas oleinowy), alkohole (etanol, 2-propanol, alkohol kaprylowy), poliole (glikol propylenowy, glicerol), surfaktanty (jonowe: SLS i niejonowe: polisorbaty), czynniki chelatujące (EDTA, kwas cytrynowy), a także olejki eteryczne i ich składniki (terpeny, terpenoidy). 15, 18 Te naturalne środki mogą transportować leki przez skórę poprzez różne mechanizmy działania: (1) zakłócenie wysoce uporządkowanej struktury lipidów międzykomórkowych między korneocytami w SC, co czyni tę warstwę przepuszczalną dla leków, (2) interakcja z domeną międzykomórkową białka, co indukuje ich modyfikację konformacyjną i czyni SC bardziej przepuszczalną, (3) promocja partycjonowania – wiele rozpuszczalników zmienia właściwości SC i w ten sposób zwiększa partycjonowanie leku oraz (4) wzmacniacz działający na połączenia desmosomalne między korneocytami lub zmieniający aktywność metaboliczną w skórze. 18, 19 Ogólny wzmacniacz zmieniający szlak polarny powoduje zmianę konformacji białka lub pęcnienie rozpuszczalnika, podczas gdy wzmacniacze kwasów tłuszczowych zwiększają płynność części lipidowej SC. Niektóre wzmacniacze działają zarówno na szlak polarny, jak i niepolarny, zmieniając szlak wielowarstwowy w celu penetracji. 15

Olejki eteryczne i ich składniki były szeroko badane jako bezpieczne i odpowiednie środki zwiększające przenikanie przez skórę zarówno leków hydrofilowych, jak i hydrofobowych, ale mechanizm ich działania nie jest w pełni poznany. Nielson 20 wykazał, że olejek eukaliptusowy, z drzewa herbacianego i miętowy stosowany miejscowo zmniejszał integralność skóry w sposób zależny od dawki. Niskie stężenia olejku miętowego zmniejszały przezskórną penetrację kwasu benzoowego i działały ochronnie przed przezskórną penetracją, podczas gdy jego wyższe stężenia zmniejszały integralność bariery skórnej. Olejki eteryczne ze słodkiej bazylii (Ocimum basilicum) jako środki zwiększające przenikanie przez skórę wspomagały przezskórną absorpcję indometacyny poprzez zwiększenie podziału leku do SC i zakłócenie morfologii skóry. 21 Olejki terpentynowy, eukaliptusowy i miętowy poprawiły przenikanie ketokonazolu poprzez modyfikację bariery skórnej, ale bez żadnej zmiany ich struktury. 22 Olejek Alpinia oxyphylla wykazał większe powinowactwo do

lipofilowej SC i prawdopodobnie zmniejszył polarność SC, zwiększając w ten sposób przenikanie lipofilowej indometacyny do skóry grzbietowej szczura. 23 Ponadto badania in vivo wykazały, że zmiany w transepidermalnej utracie wody były nieznaczne, co wskazuje na ograniczone zaburzenie dróg międzykomórkowych, a także brak podrażnienia i/lub toksyczności tych wzmacniaczy przenikania leków. Na koniec autorzy doszli do wniosku, że główny mechanizm efektu zwiększenia penetracji skóry przez olejki eteryczne A. oxyphylla wynika ze zwiększenia podziału skóra-nośnik. Charoo i in. 24 wykazali, że olejek terpentynowy w stężeniu 5% (v/v) był skutecznym wzmacniaczem przenikania flurbiprofenu, prawdopodobnie ze względu na zwiększone zaburzenie SC i powodowanie niewielkiego podrażnienia skóry. Wykazano, że olejek eteryczny z czarnuszki w stężeniu 5% (v/v) w alkoholu izopropylowym ekstrahuje lipidy z SC i powoduje denaturację α -keratyny, która zmienia skład białek skóry poprzez utratę wiązań wodorowych pomiędzy ceramidami, co następnie prowadzi do upłynnienia podwójnej warstwy lipidowej, co z kolei tworzy przejście dla lipofilowego leku – karwedilolu, aby mógł przekroczyć skórę właściwą. 25

Mechanizmy działania związków czynnych pochodzących z olejków eterycznych opierają się głównie na zmianie struktury bariery SC i interakcji z międzykomórkowymi lipidami SC w celu zwiększenia dyfuzyjności leków. Jako możliwy mechanizm wzmocnienia działania d - limonenu i etanolu przez skórę szczura, rozważano, że d -limonen przenikał do skóry w warunkach współistnienia z etanolem i mógł modyfikować dyfuzyjność indometacyny poprzez zmianę struktury warstwy SC. 26 Williams i Barry 27 wykazali, że główny tryb działania testowanych cyklicznych terpenów (α -pinen, α -terpineol, karwon, 1,8-cyneol, askarydol) opiera się na ich interakcji z międzykomórkowymi lipidami SC w celu zwiększenia dyfuzyjności dla hydrofilowego przenikającego 5-fluorouracylu (5-FU) przez ludzkie błony naskórkowe. Z drugiej strony nie zaobserwowano znaczącej interakcji białkowej ani głównych zmian w partycjonowaniu po leczeniu terpenami. Mechanizm działania L-mentolu stosowanego jako wzmacniacz penetracji w przezskórnym podawaniu chlorowodoru propranololu przez wyciętą bezwłosą skórę myszy obejmuje jego preferencyjną dystrybucję do przestrzeni międzykomórkowych SC i możliwe odwracalne rozerwanie domeny lipidów międzykomórkowych. 28 Mentol zwiększył przezskórny przepływ chlorowodoru nikardypiny z 2% w/w układu żelu hydroksypropylocelulozowego przez wycięty naskórek szczura poprzez częściową ekstrakcję lipidów w SC. 29 Mechanizm działania tymolu i mentolu zwiększył partycjonowanie tamoksifenu do SC, podczas gdy karwon i 1–8-cyneol działają poprzez rozerwanie lipidów SC. 30

Również struktura chemiczna składników olejków eterycznych jako wzmacniaczy wpływa na proces penetracji leku przez skórę. Zazwyczaj przezskórne wchłanianie leków hydrofilowych jest lepiej poprawiane przez terpeny z polarnymi grupami funkcyjnymi, podczas gdy wchłanianie leków lipofilowych jest bardziej wzmacniane przez terpeny węglowodorowe. 31 Jednak stwierdzono, że terpen węglowodorowy był skuteczniejszy niż ketony i terpen tlenkowy, co można przypisać niższej aktywności termodynamicznej ketonów w żelach. Obecność ostatecznych grup węglowodorowych ogonów oprócz polarnej grupy głównej sprawia, że struktury geraniolu i nerolidolu nadają się do zakłócania upakowania lipidów SC, co umożliwia penetrację diklofenaku sodowego przez pełną grubość skóry brzusznej samca szczura. 31 Terpeny występujące w olejku bazyliowym stanowią grupę alkoholową, która umożliwia im interakcję z grupami amidowymi ceramidów skóry bardziej konkurencyjnie niż terpeny z grupą karbonylową. 32 Wiązanie wodorowe między terpenami a ceramidami skóry rozluźnia ścisłe połączenia warstw lipidowych i tworzy nowe ścieżki dla

przenikania molekularnego. W przeciwieństwie do tych ustaleń ustalono, że geraniol, tymol i olejek goździkowy wykazały niższy współczynnik wzmocnienia niż kamfora, pomimo że te olejki zawierają więcej alkoholowych atomów tlenu. ³² Mechanizmem wzmocnienia przenikania chlorowodoru imipraminy przez skórę grzbietową szczura przez terpeny (mentol, terpineol) zaproponowano jako rozerwanie sieci wiązań wodorowych na głowach ceramidów. ³³ W przypadku mentonu, pulegonu, karwonu i cyneolu obecne są jednak tylko grupy akceptujące wiązania wodorowe (grupy karbonylowe lub eterowe), co prowadzi do mniejszego rozerwania sieci wiązań wodorowych między głowami ceramidów. ³³ Badania nad mechanizmem działania olejków eterycznych i ich związków aktywnych, zwiększających penetrację skóry, wykazały, że właściwości fizykochemiczne cząsteczek przenikających, oprócz właściwości cząsteczek wzmacniających, znacząco zmieniają przenikanie cząsteczek przez skórę i tworzą różne mechanizmy działania.

Olejki eteryczne jako środki wspomagające penetrację skóry

Wykazano, że olejki eteryczne skutecznie dostarczają szereg różnych leków przez skórę, w tym: 5-FU, ibuprofen, aminofilina, kwas p-aminobenzoowy, chlorowodorek labetololu, flurbiprofen, piroksydam, chlorowodorek trazodonu, estradiol, ketokonazol, diglukonian chlorheksydyny, nitrendypina, diklofenak sodowy, indometacyna, kwas benzoowy i karwedilol (Tabela 1).

Tabela 1. Olejki eteryczne jako środki wspomagające przenikanie leków przez skórę w przypadku przezskórnego podawania leków

Olejki eteryczne	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja	Nr ref.
Olejki eukaliptusowe, anyżowe, chenopodium, ylang ylang	5-fluorouracyl	wycięta skóra ludzka	Olejki eukaliptusowy i komosowy okazały się najskuteczniejszymi środkami zwiększającymi przenikanie 5-FU, które wykazały 30-krotny wzrost współczynnika przenikalności leku, a następnie olejki ylang ylang i anyżowy, które wykazały odpowiednio ośmiokrotny i trzykrotny wzrost współczynnika przenikalności leku.	³⁴
Olejki eukaliptusowy, miętowy, terpentynowy	5-fluorouracyl	wycięta skóra ludzka	Eukaliptus, mięta pieprzowa i terpentyna powodują odpowiednio 60-, 46- i 28-krotny wzrost współczynnika przenikalności leku	³⁵

Olejki eteryczne	Lek	Miejsce stosowania	Charakterystyka	Nr ref.
olejek terpentynowy	ibuprofen	błona celulozowa, wycięta skóra brzucha królika	Hydrożel z 1% ibuprofenu i 3% oleju terpentynowego wykazał maksymalny przepływ 10,87 mg/cm ² / h przez sztuczną skórę i 17,26 mg/cm ² / h przez skórę brzucha królika	<u>36</u>
Olejki rozmarynowy, ylang-ylang, lilacynowy, miętowy	aminofilina	skóra ludzka	Wszystkie oleje zwiększyły przenikanie aminofiliny, ale ich działanie było mniejsze niż etanolu jako środka wzmacniającego	<u>37</u>
Olejki: ylang-ylang, lawenda, pomarańcza, gałka muszkatołowa, rumianek, szalwia, eukaliptus, imbir, miętowy	kwas p-aminobenzoowy	skóra ludzka	Stężenie kwasu p-aminobenzoowego i jego metabolitów w moczu uczestników poddanych leczeniu olejkami eterycznymi było wyższe niż w moczu osób kontrolnych niepoddanych leczeniu	<u>38</u>
Olejek bazyliowy	chlorowodorek labetololu	skóra brzucha szczura	Olejek bazyliowy jest proponowany jako obiecujący środek zwiększający penetrację, umożliwiający lepsze przezskórne dostarczanie leku w postaci chlorowodoru labetololu	<u>32</u>
Tulsi , olejki terpentynowe	flurbiprofen	skóra szczura	Stwierdzono, że biodostępność flurbiprofenu w porównaniu do flurbiprofenu podawanego doustnie szczurom wzrosła odpowiednio o 2,97, 3,80 i 5,56 razy w przypadku formułacji plastrów przezskórnych bez wzmacniacza, formułacji z 5% (obj./obj.) tulsi i formułacji z olejkami terpentynowymi	<u>24</u>

Olejki eteryczne	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja	Nr ref.
Olejek eteryczny z mikołajka bungei	piroksykam	skóra szczura	Olejek eteryczny w stężeniu 5% w/w, zapewniający prawie 9,17-krotny wzrost współczynnika przepuszczalności piroksykamu	<u>39</u>
Olejki z kopru włoskiego, eukaliptusa, cytronelli i mięty	chlorowodorek trazodonu	naskórek myszy	Przepływ przezskórny chlorowodoru trazodonu zwiększono po wstępnym przygotowaniu skóry o 10% olejków eterycznych w następującej kolejności: olejek koperkowy > olejek eukaliptusowy > olejek cytronelowy > olejek miętowy	<u>40</u>
Olejki ajuput, niaouli, kardamon, pomarańcza, melisa, mirt	estradiol	skóra myszy bez sierści	Olejek niaouli (10% w/w) okazał się najlepszym promotorem przenikania estradiolu spośród wszystkich testowanych olejków eterycznych Spośród głównych składników terpenowych niaouli (1,8-cyneol, α-pinen, α-terpineol, d-limonen) 1,8-cyneol okazał się najlepszym promotorem przenikania estradiolu przez skórę Mieszaniny terpenów (1 – zawierały 62% 1,8-cyneolu, 20% α-pinenu, 10% α-terpineolu, 7,4% d-limonenu i 2 – zawierały 69,2% 1,8-cyneolu, 22,5% α-pinenu, 8,3% d-limonenu) wykazały podobny czas opóźnienia jak olejek eteryczny niaouli i znacznie niższe przenikanie	<u>41</u>
Olejek niaouli	estradiol	skóra myszy bez sierści	Niaouli oils (10% (w/w) increased the transdermal flux of	<u>42</u>

Olejki eteryczne	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja	Nr ref.
			estradiol from 41.50- to 84.63-fold compared with the control group: propylene glycol and estradiol, respectively	
Turpentine, eucalyptus, peppermint oils	ketoconazole	pig skin	Formulation containing eucalyptus oil showed better permeation of ketoconazole than formulations containing other essential oils as permeation enhancers	<u>22</u>
Eucalyptus oil	chlorhexidine digluconate	full-thickness human skin	2% (w/v) chlorhexidine digluconate in combination with 10 % (v/v) eucalyptus oil and 70% (v/v) isopropyl alcohol, significantly increased the amount of drug into the skin within 2 min after application compared with a solution of chlorhexidine digluconate / isopropyl alcohol alone	<u>43</u>
Thyme, petit grain, basil oils	nitrendipine	rat abdominal skin and human cadaver skin	Enhancement of nitrendipine was found to be increased in the following order: dimethyl sulphoxide < isopropyl myristate < sodium lauryl sulphate < Tween 20 < myristic acid < lauric acid < capric acid < Tween 80 < Span 80 < thyme oil < palmarosa oil < petitgrain oil < basil oil < oleic acid	<u>44</u>
Alpinia oxyphylla oil (ginger family)	indomethacin	dorsal skin of rats	A. oxyphylla essential oil significantly increased the skin uptake of indomethacin at concentrations of 3 and 5% High-polarity fraction (oxygenated sesquiterpenes)	<u>23</u>

Olejki eteryczne	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja	Nr ref.
			of <i>A. oxyphylla</i> essential oil showed greater enhancement and ability to enhance skin uptake than the lower-polarity fraction (hydrocarbon sesquiterpenes)	
Basil oil	indomethacin	dorsal skin of rats	Low-polarity fraction (estragol, squalene, α -bergamotene, θ -muurolene) and high-polarity fraction (phytol, d-linalool, butylated hydroxytoluene, (+)-epi-bicyclosesquiphellandrene) enhanced the skin permeation of indomethacin Low-polarity fraction proving to be more efficient and enhance more effectively	<u>21</u>
Cardamom oil	indomethacin, diclofenac, piroxicam	rabbit abdominal skin	Enhancing effect of cardamom oil depended on its concentration, 1% (v/v) concentration was more effective than 0.5% (v/v) essential oil Cardamom oil has an enhancing effect which is dependable on pH of the solvent, penetration index at both pH 5.8 and pH 7.4 with 1% cardamom oil was the highest for piroxicam, followed by indomethacin and then diclofenac	<u>45</u>
Peppermint, tea tree, eucalyptus oils	benzoic acid	human breast or abdominal skin	Peppermint oil in 0.1% and 1.0% (v/v) concentrations showed the most significant effect on skin penetration of benzoic acid	<u>20</u>

Olejki eteryczne	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja	Nr ref.
Black cumin, tulsi, clove, eucalyptus, oils	carvedilol	excised rat abdominal skin	5 % (v/v) black cumin essential oil was better penetration enhancer with an enhancement factor of 6.40 for carvedilol than clove oil, eucalyptus oil, tulsi oil, oleic acid and Tween 80	<u>25</u>

Istnieje niewiele badań porównujących działanie olejków eterycznych z chemicznymi wzmacniaczami penetracji w celu przenikania leków przez skórę. Efekt wzmacniający olejku eterycznego Rhizoma Et Radix Notopterygii (5%) na przenikanie chlorowodoru palmatyny był większy niż azonu. 46 Aktywność olejku eterycznego fructus cnidii i azonu stosowanych oddzielnie dawała równą intensywność wchłaniania metronidazolu, podczas gdy ich połączenie skutkowało większą penetracją metronidazolu przez skórę. 47 Efekt wzmacniający olejków eukaliptusowego, miętowego i terpentynowego okazał się mniejszy niż azonu, ale wszystkie testowane olejki wzmacniały przenikanie 5-FU przez wyciętą skórę szczura. 48 Współczynnik wzmocnienia był następujący: azon – 89,45, olejek eukaliptusowy – 59,63, olejek miętowy – 45,2 i olejek terpentynowy – 27,16.

Związki olejków eterycznych jako środki wspomagające penetrację skóry

Naturalne związki z olejków eterycznych, takie jak terpeny (monoterpeny, seskwiterpeny, diterpeny, triterpeny) zostały zaproponowane jako obiecujące nietoksyczne, niedrażniące środki zwiększające przenikanie przezskórne zarówno leków lipofilowych, jak i hydrofilowych. 13 , 49 Wykazano, że terpeny z olejków eterycznych skutecznie dostarczają szereg różnych leków przez skórę, w tym: chlorowoderek nikardypiny, 5-FU, kofeinę, hydrokortyzon, acetonid triamcynolonu, diklofenak sodowy, chlorowoderek propranololu, sól srebrną sulfadiazyny, kurkuminy, haloperydol, dihydrotestosteron, bursztynian sumatryptanu, azydetymidynę, chlorowoderek imipraminy i tamoksifen (Tabela 2).

Tabela 2. Związki olejków eterycznych jako środki zwiększające penetrację skóry w przypadku przezskórnego dostarczania leków

Składniki olejków eterycznych	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja
Mentol	chlorowoderek nikardypiny	wycięty naskórek szczura	Mentol (0–12% w/w) zwiększył przepływ przezskórny chlorowodoru nikardypiny z 2% układu żelu hydroksypropylocelulozowego
Limonen	chlorowoderek nikardypiny	skóra ludzka	Żel hydroksypropylocelulozowy z 2% (w/w) chlorowodoru nikardypiny i 4% (w/w) limonu jako środkiem wspomagającym penetrację po biodostępność leku o 2,62 raza i zapewnił

Składniki olejków etrycznych	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja
			przedłużone stężenie chlorowodoru nikardypiny w skórze w stanie stacjonarnym
Nerolidol, limonen, tymol, fenchon	chlorowodorek nikardypiny, hydrokortyzon, karbamazepina, tamoksifen	skóra samicy myszy bez włosów	Kolejność działania wzmacniającego chlorowodoru nikardypiny przedstawia się następująco: limonen > nerolidol > fenchon > tymol Zawartość karbamazepiny w skórze była znacząco zwiększona przez nerolidol, limonen, tymol i fenchon Nie stwierdzono istotnego wzrostu zawartości hydrokortyzonu i tamoksifenu w skórze w przypadku stosowania któregośkolwiek z terpenów jako wzmacniaczy
Tetrahydrogeraniol (THG)	5-fluorouracyl	wycięta skóra szczura	8% (w/w) THG wyraźnie zwiększyło przepuszczalność 5-FU z żeli poli(kwasu akrylowego)
Carvone, 1,8- cineole, thymol	5-fluorouracyl	porcine epidermis	Permeability of 5-FU by 5% carvone, 1,8-cineole and thymol in comparison to the control was 91.6, 153.75 and 273.75, respectively
1,8-cineole, α - pinene, α -terpineol, carvone, ascaridole	5-fluorouracyl	excised human epidermis	α -pinene only doubled the permeability coefficient of aqueous 5-FU, whereas 1,8-cineole caused a 10-fold increase
α -bisabolol	5-fluorouracyl triamcinolone acetone	human skin	Skin samples pretreated with 1:1 α -bisabolol-propylene glycol mixture were 17-fold more permeable to 5-FU and 73-fold more permeable than triamcinolone acetone with respect to untreated skin
Geraniol, (+)- carvone, (+)- neomenthol, (+)- terpinen-4-ol, α - terpineol, p-cymene, (+)-limonene, (-)- menthone, 1,8- cineole, (-)-	caffeine, hydrocortisone, triamcinolone acetone	skin of hairless mice	Combination of terpenes in propylene glycol provided significant enhancement of the permeability of caffeine and hydrocortisone through mouse skin (+)-neomenthol and geraniol increased permeability by between 13-fold and 16-fold and proved to be the most effective penetration enhancer for caffeine among all other terpenes

Składniki olejków eterycznych	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja
fenchone, (-)- verbenone			(+)-terpinen-4-ol and α-terpineol was an effective enhancer for the percutaneous penetration of hydrocortisone and increased permeation between 3.9-fold and 5-fold Compounds examined did not significantly improve the delivery of triamcinolone acetonide, the most active compound α-terpineol only increased delivery 2.5-fold, while the next most active compound (+)-carvone only increased delivery 1.5-fold
Menthone, limonene, carvone, nerolidol, farnesol	diclofenac sodium	rat skin	Rank order of enhancement effect for diclofenac sodium for 2.5% (v/v) terpenes was nerolidol > farnesol > carvone > menthone > limonene, whereas at the low concentration of 0.25% terpenes the rank order was farnesol > carvone > nerolidol > menthone > limonene The most outstanding penetration enhancer was nerolidol, providing an almost 198-fold increase in permeability coefficient of diclofenac sodium, followed by farnesol with a 78-fold increase
L-menthol, carvacrol, (+)- limonene, ($\pm$)- linalool,	propranolol hydrochloride	excised hairless mouse skin	Propranolol hydrochloride showed comparable permeation times with menthol at 1%, 5%, and 10% w/v concentrations Propranolol hydrochloride exhibited 2.4 and 1.5-fold increase in lag time compared with 5% and 10% levels of carvacrol, respectively Propranolol hydrochloride had shown maximum permeation time (between 3.0 and 3.3 h) at 1%, 5% and 10% concentrations of limonene Lag times for PL with 5% and 10% concentrations of linalool were 7.0- and 5.2-fold less compared with 1% concentration of this enhancer
Menthol, cineole	propranolol hydrochloride	rat abdominal skin	5% (w/w) cineole in combination with propylene glycol or 10% (w/w) cineole as single penetration enhancer showed the highest permeation rate

Składniki olejków eterycznych	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja
			propranolol hydrochloride through rat abdominal skin
Limonene, eucalyptol, α -pinene, geraniol	silver sulphadiazine	human third-degree burn eschar	Limonene provided the highest flux enhancement ratio (9.0 times), followed by geraniol, eucalyptol and α -pinene oxide with enhancement ratios of 4.7 and 4.3, respectively
Limonene, 1,8-cineole, α -terpineol	curcumin	neonate pig skin	Curcumin permeation rates in the limonene microemulsion studied were 30- and 44-fold higher than those of 1,8-cineole and α -terpineol microemulsions, respectively
Limonene, linalool, cineole	haloperidol	female human abdominal skin	Limonene was more effective than linalool and cineole (in combination with propylene glycol) in improving the permeability of haloperidol across female human abdominal skin Linalool and cineole showed only moderate enhancement and extended lag time, whereas limonene improved the permeability of haloperidol 26.5-fold and reduced the lag time of haloperidol transport across female human abdominal skin
Limonene	dihydrotestosterone	hairless rat skin	Limonene has a higher penetration value for dihydrotestosterone into hairless rat skin compared with oleic acid
R-(+)-limonene, 1,8-cineole, α -bisabolol	sumatriptan succinate	porcine skin	R-(+)-limonene showed a high ability to enhance <i>in vitro</i> percutaneous transport of sumatriptan succinate across porcine skin α-bisabolol shows the same enhancer effect as ethanol Span 20, oleic acid and polyethylene glycol 6000 shown moderate enhancing activity on transdermal flux of sumatriptan succinate

Składniki olejków etrycznych	Lek	Miejsce stosowania	Charakteryzacja
Thymol, carvacrol, trans-anethole, linalool, L-menthol	azidothymidine	nude mouse skin	5% thymol, carvacrol, trans-anethole, L-menthol were found to enhance the transdermal transport of azidothymidine There was no correlation between the amount of azidothymidine (30 mg/ml) in isopropyl : water (60 : 40 v/v) retained in the skin and the enhancement levels (0–10% w/w)
Menthol, terpineol, menthone, pulegone, carvone	imipramine hydrochloride	dorsal rat skin	Menthol was the most effective penetration enhancer for imipramine hydrochloride in an ethanol-water (2:1) system through dorsal rat skin, followed by terpineol, menthone, pulgone and carvone
Carvone, 1–8- cineole, menthol, thymol	tamoxifen	porcine epidermis	5% (w/v) carvone was the most effective terpene followed by 1–8-cineole, thymol and menthol in the permeation of tamoxifen through porcine epidermis

Opisano również nowe pęcherzyki, inwazomy przygotowane z fosfolipidów, niewielkich ilości etanolu i terpenów/mieszanek terpenów jako wzmacniaczy do przezskórnego dostarczania leków. 63 Inwazomy mają wyższy współczynnik penetracji przez skórę w porównaniu z liposomami i etosomami. Wykazano, że te pęcherzyki posiadają połączone zalety liposomów, które są potencjalnymi nośnikami i wzmocnieniem penetracji terpenów, które mają zdolność modyfikowania kolejności pakowania SC, promując w ten sposób dostarczanie przez skórę. 64 Inwazomy z 1% terpenów (limonen, karwon, nerolidol) wykazały dwukrotnie wyższe osadzanie finasterydu w SC w porównaniu z roztworem etanolem i 3,5-krotnie wyższe osadzanie w porównaniu z konwencjonalnymi liposomami. 65 Ponadto formuła zawierająca limonen (0,5%) zwiększyła przenikanie o 21,17 razy w porównaniu z kontrolą (roztwór wodny). Badanie penetracji skóry in vitro wykazało, że inwazom złożony z niewodornej lecytyny sojowej, etanolu i 1% mieszanek terpenów (cyneolu, cytralu i d - limonenu) znacznie zwiększył depozycję temoporfiny w SC w porównaniu z liposomami bez terpenów. 66 Dragicevic-Curic i in . 67 podali, że inwazomy z 1% terpenów (cyneolu, cytralu, d-limonenu) dostarczały temoporfine 2,7-krotnie większą niż liposomy zawierające 3,3% etanolu. Ultraodkształcalne liposomy z monoterpunami (d-limonen, 1,8-cyneol, geraniol) znacznie poprawiły penetrację fluoresceiny sodu przez skórę. 68 Inwazomy mogą być stosowane w celu zwiększenia przenikania substancji czynnych zamkniętych w tych pęcherzykach. Skuteczność inwazomów jako nośników leków odnotowano dla kwasu ferulowego ładowanego do inwazomów składających się z fosfatydylocholiny z lecytyny sojowej, etanolu i terpenów (limonenu, cytralu, cyneolu), 69 meloksylamu zamkniętego w mentosomach składających się z fosfolipidów, cholesterolu, chlorku cetylopirydyniowego, L-mentolu 70 oraz temoporfiny ładowanej do inwazomów składających się z fosfatydylocholiny z lecytyny sojowej, etanolu i terpenów (D-limonenu, cytralu, 1,8-cyneolu). 71

Istnieje niewiele badań porównujących działanie składników olejków eterycznych z chemicznymi wzmacniaczami penetracji w celu przenikania leków przez skórę. Badanie porównujące działanie składników olejków eterycznych z chemicznymi wzmacniaczami penetracji wykazało, że 2% mentolu i 5% olejku eukaliptusowego było skuteczne jako naturalny wzmacniacz penetracji, gdy były stosowane samodzielnie, ale ich średni wskaźnik penetracji osiągnął tylko połowę wskaźnika 8% azonu. Siła penetracji olejku mentolowego lub mentolu w połączeniu z azonem była skuteczniejsza niż siła penetracji samego azonu. 72 Mentol i azon stosowane oddzielnie mogą znacząco zwiększyć przezskórną absorpcję indometacyny, a efekt wzmacniający jest silniejszy, gdy są stosowane w połączeniu. 73 Z drugiej strony 2% azonu i 5% glikolu propylenowego są lepszymi wzmacniaczami penetracji ibuprofenu niż mentol i borneol. 74

Podrażnienie skóry i toksyczność spowodowane środkami wspomagającymi przenikanie: olejki eteryczne i ich związki

Wiele silnych środków wzmacniających penetrację skóry ze względu na ich zdolność do rozbijania korneocytów lub wysoce uporządkowanych dwuwarstw lipidowych SC jest związanych z cytotoksycznością, podrażnieniem skóry, reakcją alergiczną, co ogranicza ich zastosowanie kliniczne. Ogólnie rzecz biorąc, siła działania środków wzmacniających penetrację w powodowaniu skal podrażnienia skóry wzrasta proporcjonalnie do ich zdolności do powodowania zaburzeń skóry. 75 Dlatego ważne jest znalezienie optymalnej równowagi między bezpieczeństwem a siłą działania chemicznych środków wzmacniających. Niektóre olejki eteryczne mogą powodować podrażnienia skóry i alergię, co jest ściśle związane z ich rosnącym stężeniem. Działania niepożądane można zminimalizować, stosując miejscowo tylko rozcieńczony olejek eteryczny w najniższym możliwym stężeniu, a ich bezpieczeństwo / toksyczność powinny zostać potwierdzone badaniami. 76

Stwierdzono, że formuła olejku eterycznego *Backhousia citriodora* (mirt cytrynowy) w stężeniu 1% wykazuje niską toksyczność wobec hodowli komórek pierwotnych ludzkich fibroblastów skóry i linii komórkowych ludzkich fibroblastów pochodzących ze skóry normalnej (F1-73), a jej zastosowanie na pełnej grubości krążkach skóry brzucha ludzkiego (4,9 cm²) po 8-godzinnej ekspozycji wykazało ograniczone uszkodzenie komórek naskórka. 77, 78 Badanie tolerancji skóry in vivo określone na podstawie przeznaskórkowej utraty wody i kolorymetrii potwierdziło, że nie wykryto podrażnienia skóry podczas stosowania olejku eterycznego *Magnolia fargesii* jako wzmacniacza przezskórnego wchłaniania teofiliny i cianidanolu. 79 Ponadto składniki olejku eterycznego *M. fargesii*, teofilina i cianidanol, wykazały niską lub nieistotną cytotoksyczność. Karwakrol i tymol wykazują działanie cytotoksyczne, genotoksyczne i chroniące DNA na ludzkie komórki wątrobiaka HepG2 i Caco-2 hodowane in vitro. 80 Eugenol i borneol wykazały cytotoksyczność, genotoksyczność, a także uszkadzały DNA w trzech różnych liniach komórkowych, komórkach HepG2, komórkach Caco-2 i niezłośliwych ludzkich fibroblastach VH10. 81 Główne składniki olejku eterycznego goździkowego (*Syzygium aromaticum*) – eugenol (78%) wykazuje właściwości cytotoksyczne wobec ludzkich fibroblastów i komórek śródbłonna. 82 Knight i Hausen⁸³ stwierdzili, że spośród wszystkich testowanych składników olejku z drzewa herbacianego (limonen, α -terpinen, aromadendren, terpinen-4-ol, p-cymen, α -felandren, d-karwon) tylko d-karwon nie powodował reakcji alergicznych. Spośród 11 pacjentów, wszyscy byli reaktywni na 1% olejku z drzewa herbacianego, sześciu pacjentów zareagowało na limonen, pięciu na α -terpinen i aromadendren, dwóch na terpinen-

4-ol i po jednym na p -cymen i α -phellandren. Prashar i in . 84 wykazali, że olejek lawendowy (*Lavandula angustifolia*) składający się z octanu linalylu (51%) i linalolu (35%) jest cytotoksyczny dla ludzkich komórek skóry in vitro (komórek śródbłónki i fibroblastów) przy stężeniu 0,25% (v/v) i powoduje uszkodzenie błony. Ponadto cytotoksyczność octanu linalylu była wyższa niż samego olejku eterycznego, co sugeruje tłumienie jego aktywności przez nieznany czynnik w oleju. Cytotoksyczność olejku *Melaleuca alternifolia* i jego głównych utlenionych monoterpenu: terpinen-4-olu, 1,8-cyneolu i α -terpineolu badano na różnych liniach komórek ludzkich (HepG2, HeLa, MOLT-4, K-562, CTVR-1) . Ogólna ocena cytotoksyczności olejku z drzewa herbacianego i jego składników przedstawiała się następująco: α -terpineol > olejek z drzewa herbacianego > terpinen-4-ol > 1,8-cyneol, a w porównaniu z kontrolami: chlorek rtęciowy > olejek z drzewa herbacianego > aspiryna. Aydm i in . 86 zbadali modulujące działanie tymianku i jego głównych składników (tymol, karwakrol, γ -terpinen) na uszkodzenia oksydacyjne DNA wywołane przez H₂O₂ . Stężenia tymolu i γ -terpinenu powyżej 0,1 mM oraz karwakrolu 0,05 mM znacząco indukowały uszkodzenia DNA w ludzkich limfocytach , ale przy mniejszych stężeniach nie zaobserwowano dodatkowych pęknięć nici DNA. W żadnym z badanych stężeń γ -terpinen nie wykazywał żadnego efektu ochronnego przed uszkodzeniami oksydacyjnymi DNA indukowanymi przez H₂O₂ , natomiast związki fenolowe, tymol i karwakrol, w stężeniach odpowiednio poniżej 0,2 i 0,1 mM, znacząco zmniejszały uszkodzenia oksydacyjne DNA.

Aktywność przeciwnowotworowa olejków eterycznych i ich związków

Niektóre olejki eteryczne i ich składniki są znane jako potencjalne środki przeciwnowotworowe. Olejek eteryczny *Aniba rosaeodora* podkreśla potencjalną aktywność przeciwnowotworową skóry przeciwko linii komórek ludzkiego raka naskórkowego (A431) i komórkom HaCaT, które zostały zabite po dodaniu olejków eterycznych, a te same zabiegi miały tylko niewielki efekt cytotoksyczny na przekształcone normalne keratynocyty HEK001 i pierwotne normalne ludzkie keratynocyty naskórka (NHEK). 87 Olejki eteryczne z *Sideritis perfoliata*, *Satureia thymbra*, *Salvia officinalis*, *Laurus nobilis* i *Pistacia palestina* oraz niektóre zidentyfikowane terpeny (trans-kariofilen i α -humulen) hamują wzrost ludzkich komórek nowotworowych (czerniak bezbarwnikowy C32, gruczolakorak nerkowokomórkowy ACHN, hormonozależny rak prostaty LNCaP, linie komórkowe raka piersi MCF-7). 88 Wykazano, że aldehyd cynamonowy wyizolowany z kory łądygi *Cinnamomum cassia* hamuje proliferację komórek nowotworowych poprzez przekazywanie sygnału apoptozy za pomocą generowania reaktywnych form tlenu, indukując w ten sposób przejście przepuszczalności mitochondriów i uwalnianie cytochromu c do cytozolu. 89 Z drugiej strony, istnieje wiele badań wykazujących toksyczność olejków eterycznych i aktywnych składników olejków eterycznych, na przykład olejek eteryczny z lebidki pospolitej wykazał wysoki poziom cytotoksyczności wobec czterech stałych linii komórek zwierzęcych, w tym dwóch pochodzących z ludzkich nowotworów, 90 Olejek eteryczny z melisy lekarskiej wykazał cytotoksyczność wobec ludzkich linii komórek nowotworowych (A549, MCF-7, Caco-2, HL-60, K562) i linii komórek myszy (B16F10), 91 Olejek eteryczny ze *Schinus molle* był cytotoksyczny dla linii komórek raka piersi i białaczki poprzez mechanizm związany z apoptozą. 92

Transdermalna toksyczność systemowa substancji zwiększających przenikanie: olejków eterycznych i ich związków

Toksyczność olejków eterycznych i ich składników aktywnych w dużym stopniu zależy od ich stężenia i struktury chemicznej. Dlatego też dość toksykologiczne i praktyczne badania pozwalają uzyskać jasną odpowiedź na temat ich bezpieczeństwa i zastosowania jako wzmacniaczy przenikania leków przez skórę. Z drugiej strony olejki eteryczne i ich składniki mogą łatwo przenikać przez skórę do krwiobiegu; jednak są łatwo wydalone z organizmu z moczem i kałem. ⁹³ - ⁹⁵ Główne składniki olejków lawendowego (octan linalilu i linalol), drzewa herbacianego (γ -terpinen i terpinen-4-ol), grejpfrutowego (limonen) i cyprysowego (α -pinen i 3-karen) z kąpeli aromatycznej wykazały, że ich dominująca absorpcja przezskórna została zaobserwowana po 10–20-minutowej kąpeli myszy. ⁹³ Limonene z olejku grejpfrutowego wykazał najwyższy stopień absorpcji przezskórnej i został wykryty nie tylko we krwi, ale także w mózgu i płucach po 20-minutowej kąpeli myszy. Ponadto główne składniki olejku lawendowego (linalol i linalyl acetale) z olejku do masażu wnikają w skórę ochotników płci męskiej, a ich maksymalne stężenie wykryto we krwi po 20 minutach. ⁹⁴ Jednak 90 minut po zakończeniu masażu większość składników olejku lawendowego została wyeliminowana z krwiobiegu. Dystrybucję cytralu z olejków eterycznych badano u szczurów płci męskiej po zabiegach skórnych. ⁹⁵ Badanie wykazało, że 5 minut po zabiegu nie wykryto w ich krwi niezmetyabolizowanego cytralu. Warto wspomnieć, że więcej cytralu zostało wydalone z kałem niż z moczem. Fakt, że po zastosowaniu na skórę olejki eteryczne i ich składniki są szybko metabolizowane, nie kumulują się w organizmie i szybko wydalone, zdecydowanie sugeruje, że można je z powodzeniem stosować jako bezpieczne środki zwiększające penetrację.

Wnioski

Istotnym ograniczeniem stosowania chemicznych wzmacniaczy jest ich wydajność i bezpieczeństwo. Wykazują one słabą przenikalność przez SC, a ich aktywność jest ograniczona do kilku górnych warstw SC. W głębszych warstwach SC ich stężenie maleje, podobnie jak ich aktywność. Wyższe stężenie chemicznych wzmacniaczy w formułacji zwiększa transport leku przez skórę, ale jest proporcjonalnie powiązane z ich zdolnością do powodowania podrażnienia skóry. Dlatego trudno jest utrzymać optymalną równowagę między bezpieczeństwem a skutecznością chemicznych wzmacniaczy w przenikaniu leków. Olejki eteryczne i ich składniki mogą być preferowane w stosunku do tradycyjnie stosowanych materiałów syntetycznych jako bezpieczne i odpowiednie wzmacniacze przenikania, aby promować przezskórną absorpcję wielu leków z formułacji miejscowej do dolnych warstw skóry. Olejki eteryczne skutecznie ułatwiają przenikanie zarówno leków hydrofilowych, jak i lipofilowych, przy niskiej cytotoksyczności. Ich toksyczność jest dobrze udokumentowana przez wiele organizacji, takich jak Research Institute for Fragrance Materials, International Flavor and Fragrance Association, Flavor Essence Manufacturers Association i National Toxicology Program. Udowodniono, że toksyczność olejków eterycznych i ich składników jest stosunkowo niska w porównaniu z większością syntetycznych wzmacniaczy penetracji. Dlatego olejki eteryczne i ich składniki można uznać za wzmacniacz bezpieczeństwa przenikania leków przez skórę.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jphp.12334>

<https://www.mdpi.com/2223-7747/12/20/3616>