Suvremeni pristup u liječenju vulgarne akne

Kosovec, Dorotea

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:406085

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Dorotea Kosovec

SUVREMENI PRISTUP U LIJEČENJU VULGARNE AKNE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Dorotea Kosovec

SUVREMENI PRISTUP U LIJEČENJU VULGARNE AKNE

Specijalistički rad

Mentor: akad. Mirna Šitum

Zagreb, 2021.

Poslijediplomski specijalistički studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentori rada: akademkinja Mirna Šitum

Specijalistički rad obranjen je dana 09.12.2021. na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. nasl. doc. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec
2. akademkinja Mirna Šitum
3. izv.prof.dr.sc. Ivan Pepić

Rad ima 47 listova.

PREDGOVOR

Ovaj je specijalistički rad prijavljen na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen u KBC-u Sestre milosrdnice; Klinika za kožne i spolne bolesti, pod stručnim vodstvom akademkinje Mirne Šitum.

Zahvaljujem svojoj mentorici na stručnoj pomoći prilikom izrade ovog specijalističkog rada. Ujedno sam i izrazito ponosna što mi je prihvatila mentorstvo.

SAŽETAK

Acne vulgaris je kronična bolest kože koja zahtijeva dugotrajnu terapiju radi zadovoljavajućeg ishoda. Često se susrećemo s problemom nepridržavanja preporuka za liječenje, koje je dugotrajno i zahtijeva veliko strpljenje i disciplinu. Najčešće lokalno liječenje akne podrazumijeva uporabu različitih lokalnih pripravaka. Kada se primijene na kožu, lijekovi iz takvih pripravaka osiguravaju visoko koncentrirani sloj djelatne tvari koji se brzo apsorbira. U konvencionalnim je pripravcima učinkovitost isporuke lijeka niska, pa je potrebna visoka koncentracija djelatne tvari, a što može dovesti do iritacija i alergijskih reakcija. U tablici 2. prikazane su nuspojave topikalnih lijekova za liječenje akne, a tablica 4. daje pregled na nuspojave konvencionalnih formulacija za topikalno liječenje akne.

Suvremeni terapijski sustavi za dermalnu primjenu lijeka, omogućavaju prevladavanje problema koji su povezani s konvencionalnom lokalnom terapijom i rezultiraju razvojem novih topikalnih formulacija, koje osiguravaju poboljšanu penetraciju lijeka kroz kožu i smanjivanje nuspojava. Primjenom suvremenih terapijskih sustava, moguće je djelatnu tvar isporučiti na željeno mjesto s velikom preciznošću. Razvitak novih terapijskih sustava zasniva se na upotrebi nano-sustava.

Nano-čestice omogućuju ciljano djelovanje i veće zadržavanje lijeka u koži.

Ovakvi sustavi omogućuju postupno oslobađanje lijeka, što rezultira produljenom aktivnošću, ili pojačanim unosom djelatne tvari i eventualnim smanjivanjem štetnih učinaka. U tim sustavima djelatna tvar je inkapsulirana i tako zaštićena od prijevremene razgradnje. Jedan od načina optimiziranja lokalne isporuke lijeka na kožu je upotreba određenih nosača. Od tablice 5. do 11. prikazana su istraživanja provedena na nanosustavima za učinkovito liječenje akne.

SUMMARY

Acne vulgaris is a chronic skin disease that requires a long-term therapy in order to obtain satisfactory results. We often face the problem of non-compliance with treatment recommendations. The treatment is long-lasting and requires a lot of patience and discipline. The most common type of treatment is topical treatment that implies the use of different topical preparations. Medications derived from such preparations provide a highly concentrated layer of the active substance, which is quickly absorbed when applied to the skin. The conventional formulations are characterized by a low efficacy of drug delivery, so a high concentration of the active agent is necessary, which may cause skin irritation and allergic reactions. Table 2 shows the side effects of topical acne medications, and Table 4 provides an overview of the side effects of conventional topical acne formulations.

The modern drug delivery systems for the dermal drug application provide a solution to the issues related to the conventional topical treatment, resulting in the development of new topical formulations and providing an improved drug penetration through the skin, as well as the minimization of side effects. By applying modern drug delivery systems, the active agent can be delivered to the desired site with great precision. The development of new drug delivery systems is based on the use of nanotechnology. Nano particles allow for a targeted action and a longer drug retention in the skin. Such systems allow a gradual drug release, resulting in prolonged activity or an increased intake of the active substance and the potential reduction of adverse effects. The active substance is encapsulated within such systems and is thus protected from an early decomposition. One of the methods applied in optimizing the local transdermal drug delivery is using specific carriers. Tables 5 to 11 show research conducted on nano systems for effective acne treatment.

SADRŽAJ:

PREDGOVOR ii

SAŽETAK iii

SUMMARY iv

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE 1

1.2. ETIOPATOGENEZA ACNE VULGARIS 2

1.2.1. POJAČANA SEKRECIJA SEBUMA 2

1.2.2. STVARANJE MIKRO-KOMEDONA 3

1.2.3. NASTANAK UPALNIH LEZIJA 3

1.3. KLINIČKA SLIKA 4

1.4. LIJEČENJE ACNE VULGARIS 4

2. OBRAZLOŽENJE TEME 11

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI 12

3.1. NANO-ČESTICE 13

3.2. PENETRACIJSKI MEHANIZAM 14

3.3. NANOTEHNOLOŠKA STRATEGIJA ZA EFIKASNO LIJEČENJE AKNE 15

3.3.1. ČVRSTE LIPIDNE NANOČESTICE (SLN) 16

3.3.2. NANO-STRUKTURIRANI LIPIDNI NOSAČI (NLC) 19

3.3.3. MIKROSFERA 20

3.3.4. LIPOSOMI 22

3.3.5. NIOSOMI 24

3.3.6. EMULZIJE BEZ SURFAKTANTA 25

3.3.7. MIKROEMULZIJE 26

3.3.8. NANOEMULZIJE (NEs) 28

3.3.9. AEROSOLNE PJENE 28

3.3.10. MIKRO-SPUŽVE 29

4. RASPRAVA 34

5. ZAKLJUČAK 36

6. LITERATURA 37

7. ŽIVOTOPIS 46

8. POPIS KRATICA 47

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Acne vulgaris predstavljaju multifaktorijalno oboljenje pilosebacealne jedinice, čija patogeneza i etiologija i dalje nisu u cijelosti razjašnjene, ali se u najznačajnije etiopatogenetske čimbenike svrstavaju: kolonizacija folikula saprofitom *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes,* folikularna hiperkeratoza, povećana produkcija sebuma (hiperseboreja) i upala. Prikazana je kao kronična inflamatorna dermatoza, koju odlikuje prisustvo komedona i upalnih lezija (papule, pustule, nodusi) (1-3). Akne pripadaju skupini od osam najučestalijih bolesti u svijetu, a ujedno su među tri najzastupljenije kožne bolesti i nerijetko se prvo pojavljuje u adolescenciji kod oba spola, a epidemiološke studije koje su vezane za akne i čimbenike koji na njih utječu, pretežito se usredotočuju na populaciju adolescenata. *Acne vulgaris* je česta kronična upalna dermatoza uglavnom vezana za pubertet kada mladi ljudi doživljavaju izrazite psihičke, socijalne i fizičke promjene. Utvrđeno je da akne ima izuzetno negativne psihosocijalne i psihološke efekte (3).

1.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Prema različitim populacijskim studijama, prevalencija akne kod adolescenata varira od 41.7% do 94.9%, a niže su prevalencije zabilježene u zemljama u razvoju (3). Teški oblik akne prisutan je u 14% do 48,6 % oboljelih (4).

Acne vulgaris je jedna od najučestalijih bolesti kože, a procjenjuje se da pogađa 9,4% svjetske populacije, što ju čini osmom najzastupljenijom bolesti u svijetu (5). Oko 80% oboljelih od akne spada u dobnu skupinu od 13 do 15 godina. Kod djevojčica se raspon kreće između 14. i 17. godine, a kod dječaka između 16. i 19. godine (6).

Za teški i umjereno teški oblik akne, pozitivna obiteljska anamneza ističe se kao poseban rizični čimbenik uz prevalenciju od 19,9%. Prevalencija bolesnika kod negativne obiteljske anamneze iznosi 9,8%. Razne studije dokazale su da je pozitivna obiteljska anamneza povezana s većim rizikom od razvitka teškog nodulocističnog oblika akne (4).

Prevalencija teškog oblika karakteriziranog višestrukim nodularnim i postularno-cističnim lezijama koje mogu ostaviti trajne fizičke i psihološke ožiljke, kreće se od 0,5% do 6% u muškaraca, ovisno o dobi i korištenom kliničkom sustavu ocjenjivanja (7).

1.2. ETIOPATOGENEZA ACNE VULGARIS

Akne je kronična multifaktorijalna bolest pilosebacealne jedinice, u čijoj su patogenezi bitni sljedeći čimbenici: povećana sebacealna sekrecija, pojačana i poremećena keratinizacija stanica distalnog dijela pilosebacealnog folikula i proliferacija bakterije *C. acnes* - što dovodi do upalnih promjena (4).

1.2.1. POJAČANA SEKRECIJA SEBUMA

Povećana brzina stvaranja sebuma jedan je od najvažnijih čimbenika koji je uključen kod nastanka akne. Jedna od uloga sebuma u patogenezi akne jest njegova uloga u komedogenezi, kao i osiguranje supstrata za rast *C. acnes* (1). Različiti hormoni i medijatori utječu na proizvodnju i izlučivanje sebuma. Prvenstveno su to androgeni hormoni, hormon rasta, IGF-1 i neuromedijatori (substanca P) za koje sebacealne žlijezde imaju receptore (9). Androgeni hormoni su neophodni za stimuliranje lučenja i rast sebacealne žlijezde, ali dovode i do keratinocitne proliferacije u seboglandularnom kanaliću i akroinfundibulumu (10). Hrana visokog glikemijskog indeksa dovodi do akutne i kronične hiperinzulinemije i stimulira hormonalna zbivanja koja nastaju kao posljedica porasta IGF-1. Utjecaj prehrane, kao i endokrine bolesti, može dovesti do povišenih vrijednosti IGF-1 i inzulina u serumu, što pokazuje povezanost s nastankom akne (11).

1.2.2. STVARANJE MIKRO-KOMEDONA

Poremećena i pojačana keratinizacija stanica distalnog dijela pilosebacealnog folikula, nastaje kao posljedica poremećaja proliferacije, adhezije i diferencijacije keratinocita, koji zatvaraju lumen folikula, a što vodi do nastanka mikro-komedona, kao početne lezije kod akne. Naknadno dolazi do nakupljanja sebuma i do proširenja sebacealnog folikula i nastajanja klinički uočljive lezije, komedona (12). Stvaranje komedona može biti posljedica lokaliziranog nedostatka linolne kiseline u pilosebacealnom kanalu (1).

1.2.3. NASTANAK UPALNIH LEZIJA

Postoji sve više informacija da je upala kod akne početni proces kod genetski predisponiranih osoba, uz imunološka događanja, koja su pokrenuta perifolikularnim CD4 limfocitima, uz komedogenezu posredovanu lučenjem IL-1α (13). Prilikom nastanka komedona i obstrukcije pilosebacealnog folikula, dolazi do proliferacije *C. acnes*, koja sadrži lipaze, te hidrolizira trigliceride sebuma, pri čemu nastaju slobodne masne kiseline i glicerol. Oni imaju komedogeno i iritativno djelovanje, a zajedno s fragmentima *C. acnes*, difundiraju kroz stijenku komedona i luče kemotaktičke faktore čime privlače polimorfonuklearne leukocite. Polimorfonuklearni leukociti se nakupljaju u perifolikularnom tkivu i luče enzime matriks metaloproteinaze koji dovode do rupture pilocebacealnog folikula. Posljedično dolazi do difundiranja upalnih medijatora u okolinu i poticanja upalne reakcije tipa stranog tijela (14).

1.3. KLINIČKA SLIKA

Akne je kronična upalna bolest kože čija se klinička manifestacija javlja u različitim oblicima – od komedona, preko papule i pustule, do nodusa. Akne najčešće zahvaćaju lice, ali se do 61% slučajeva pojavljuju i na trupu. Rezidualne promjene akne u smislu postupalne hiperpigmentacije ili ožiljaka, izuzetno je frustrirajuća za pacijenta. Od ključnog značaja je utvrditi težinu kliničke slike, ali ne samo radi terapijske odluke, već je to i važan čimbenik u bazičnim epidemiološkim i kliničkim studijama (3).

U kliničkoj praksi, ali i prilikom procjene težine kliničke slike, značajna je morfološka podjela akne. Epidemiološke i kliničke studije razlikuju primarne i sekundarne lezije (3).

Za akutnu bolest karakteristične su primarne lezije, a sekundarne predstavljaju posljedice akne. Primarne lezije su: ne-upalne lezije (komedoni) i upalne lezije (papule, pustule, nodusi, ciste). Komedon je čvrsta sitna blijeda papula manja od 1mm. Upalne lezije su: eritematozne papule, pustule, nodusi. Nastaju kao posljedica rupture i upale zatvorenih komedona. Kao posljedica upalnih promjena mogu zaostajati fistulirajući komedoni, ciste te atrofični i hipertrofični ožiljci. Teški klinički oblik akne naziva se nodulocistične akne (3). Sekundarne lezije nastaju uslijed regresije akutne bolesti, izlaganja suncu, mehaničke manipulacije. Sekundarne lezije akne su rezidualni postinflamatorni eritem, rezidualne hiperpigmentacije i ožiljci (3).

1.4. LIJEČENJE ACNE VULGARIS

Terapija akne obuhvaća topikalnu i sistemsku terapiju, ili njihovu kombinaciju. Topikalna terapija zasniva se na upotrebi topikalnih retinoida, topikalnih antibiotika, benzoil peroksida, azelaične kiseline, dapsona ili fiksne kombinacije spomenutih lijekova. Sistemska terapija zasniva se na primjeni oralnih antibiotika, isotretinoina i antiandrogene hormonske terapije. Teži klinički oblici, kao što je nodularni i nodulocistični oblik akne, zahtijevaju brzu primjenu isotretinoina (tablica 1.). Kronicitet bolesti, učestali relapsi i iritacija uslijed primjene topikalne/sistemske terapije, razlog su smanjenje discipline pacijenta, što vrlo često dovodi do

neodgovarajuće, neredovite ili nedostatne primjene terapije i vodi u nepoželjne komplikacije, post-upalne hiperpigmentacije i ožiljke. Kompletna terapija akne podrazumijeva i primjenu dermato-kozmetičkih tretmana, na primjer komedoekstrakciju, primjenu kemijskih pilinga i mikrodermoabrazije, terapija ablativnim monokromatskim laserima, fotodinamska terapija. Razvijene su neinvazivne metode koje predstavljaju važan dodatak terapiji akne i povećavaju sklonost pacijenta terapiji - zbog efikasnijeg postizanja remisije. Tu se ubraja terapija intenzivnim pulsirajućim svjetlom – IPL. (3,8,15,16).

Slika 1. prikazuje algoritam liječenja akne.

BLAGI OBLIK AKNE **SREDNJI OBLIK AKNE** **TEŽAK OBLIK AKNE**

Komedonalne	Papulopustulozne akne	Papulopustulozne akne	Težak oblik akne
top.retinoidi ili fiksna komb.retinoidi/BPO ili azelaična kis. salicilna kis.	fiksna komb.retinoidi/BPO ili retinoidi/azelaična kiselina	fiksna kombinacija + hormonalna terapija ili sus. AB terapija	sustavni retinoidi hormonalna terapija

DOBAR TERAPIJSKI ODGOVOR

TERAPIJA ODRŽAVANJA: TOP. RETINOIDI ILI RETINOIDI/BPO

Top- topički; sus-sustavni; BPO- benzoil peroksid; AB-antibiotici

Slika 1. Algoritam liječenja prema internacionalnom sporazumu Globalne Alijanse za poboljšanje ishoda liječenja akne – modificirano prema (15).

U tablici 1. prikazane su smjernice liječenja acne vulgaris prema Zaenglein i sur.

Tablica 1. Algoritam upravljanja i liječenja akne u adolescenata i u mladih odraslih osoba, prema smjernicama Zaenglein i sur. (16).

	Blagi oblik	Srednje teški oblik	Teški oblik
Prva linija liječenja	topikalni retinoidi ili benzoil peroksid (BP) ili topikalna kombinirana terapija** antibiotik + BP ili BP + retinoidi ili retinoidi+antibiotik+ BP	topikalna kombinirana terapija** antibiotik + BP ili BP + retinoidi ili BP+antibiotik+retinoidi ili sustavni antibiotik+BP +topikalni retinoidi ili sustavni antibiotik+BP +topikalni retinoidi+topikalni antibiotik	sustavni antibiotik+topikalna kombinirana terapija** antibiotik + BP ili BP + retinoidi ili BP +antibiotik + retinoidi ili sustavni isotretinoin
Druga linija liječenja	dodati top. retinoidi ili BP (ako nije uveden) ili razmotriti alternativni retinoidi ili razmotriti dapson	razmotriti drugu mogućnost kombinirane terapije ili razmotriti mijenjanje sus. antibiotika ili oralni kontraceptivi ili spironolakton ili razmotriti sustavni isotretinoin	razmatrati o promjeni sustavnog antibiotika ili kombinirani oralni kontraceptiv ili spironolakton ili razmatrati o sustavnom isotretinoinu

** - lijekovi mogu biti propisani u fiksnoj kombinaciji ili kao odvojene komponente

U tablici 2. prikazani su topikalni lijekovi za liječenje akne, mehanizmi djelovanja i nuspojave.

Tablica 2. Topikalni lijekovi za liječenje akne (1).

Topikalni lijekovi	Mehanizam djelovanja/Prednosti	Nuspojave
retinoidi (tretinoin, adapalen, tazaroten, isotretinoin)	sebosupresivno djelovanje, antikeratinizirajuće djelovanje čime se sprečava komedogeneza, protuupalno djelovanje	eritem, ljuštenje, osjećaj pečenja
antibiotici (klindamicin, eritromicin, azitromicin)	inhibiraju rast *C. acnes* i smanjuju upalu	eritem, ljuštenje, svrbež, suhoća, pečenje, bakterijska otpornost
benzoil peroksid	sprječava razvoj otpornosti na *C. acnes* reducira upalne i ne-upalne lezije od akne	iritacija kože, pečenje, eritem, ljuštenje
azelaična kiselina biljni agensi (ulje čajevca)	učinkovito za blage do umjerene akne kada se primjenjuje u konc. od 20% djeluju antimikrobno, protuupalno i antioksidativno	suhoća, osjetljiva koža, iritacija kože

U tablici 3. prikazana je sustavna terapija za liječenje akne, mehanizmi djelovanja i nuspojave.

Tablica 3. Sustavna terapija za terapiju akne (1).

Sustavni lijekovi	Mehanizam djelovanja/ Prednosti	Nuspojave
antibiotici (tetraciklin, doksociklin, minociklin, eritromicin, azitromicin)	inhibiraju rast *C. acnes* i smanjuju upalu za umjereni do teški oblik akne	gastrointestinalni poremećaji, kandidijaza, taloženje pigmenta na koži i zubima
hormonalna terapija	sprječavaju učinke androgena na lojnice i folikularne keratinocite	hiperkalemija, promjene menstrualnog ciklusa

Akne je kronična bolest kože koja zahtijeva dugotrajnu terapiju radi zadovoljavajućeg ishoda. Pridržavanje liječenja kod pacijenata glavni je problem, posebno za lokalno liječenje zbog nuspojava i produženog vremena liječenja. Brojne studije izvijestile su o niskoj stopi pridržavanja terapije za liječenje akne (17).

Studija koja je provedena 2019. godine (Sevimli Dikicier B.) obuhvatila je 250 pacijenata s akne, a kojima je prethodno propisana lokalna terapija. Od 250 pacijenata, 114 (45,6%) ih je odustalo iz dva razloga: nuspojava i slabog terapijskog učinka. Prekid liječenja uglavnom se dogodio kod upotrebe retinoida (40%), kombinaciju BP + antibiotik (44,1%) i kombinacije retionida (60%). Razlozi za prekid liječenja zabilježeni su kao rezultat nuspojava (eritem, ljuštenje, suhoća, pečenje) sa stopama od 50%, 33,3%, odnosno 65,7%. Ova studija ukazuje da su nuspojave glavni razlog za prekid lokalnog liječenja u bolesnika s akne (17).

Tan i suradnici izvijestili su o sličnim zaključcima. Pacijenti su se manje pridržavali liječenja kod upotrebe lokalnih retinoida i oralnih antibakterijskih sredstava, te zaključuju da su nuspojave i neodgovornost glavni razlozi za prekid lokalnog liječenja bolesnika s akne (19). Pregled članka Parka i sur. ukazuje da se terapije bolje pridržavaju pacijenti koji uzimaju peroralne lijekove, nego oni koji imaju lokalnu terapiju (20). Jones- Caballero i sur. izvještavaju da je nepridržavanje starijih bolesnika posljedica nuspojava (21). Oko 95% ljudi širom svijeta u nekom razdoblju života pati od akne, koje se uobičajeno liječe gelovima ili kremama, a koje imaju brojne nuspojave (18). Uobičajena lokalna liječenja kože podrazumijevaju uporabu krema, gela, losiona**.** Kada se primijene na kožu, lijekovi iz takvih pripravaka osiguravaju visoko koncentrirani sloj djelatne tvari, koji se brzo apsorbira (22,23). S obzirom na to da je učinkovitost isporuke lijeka u konvencionalnim pripravcima niska, za učinkovitu je terapiju potrebna visoka koncentracija djelatne tvari, a što može dovesti do iritacija i alergijskih reakcija. Najveći su problem sadašnjih uobičajenih ljekovitih oblika za liječenje kožnih bolesti njihove nuspojave (23).

U tablici 4. prikazane su konvencionalne formulacije za topikalno liječenje akne s naglaskom na nuspojave.

Tablica 4. Konvencionalne formulacije za topikalno liječenje akne (18).

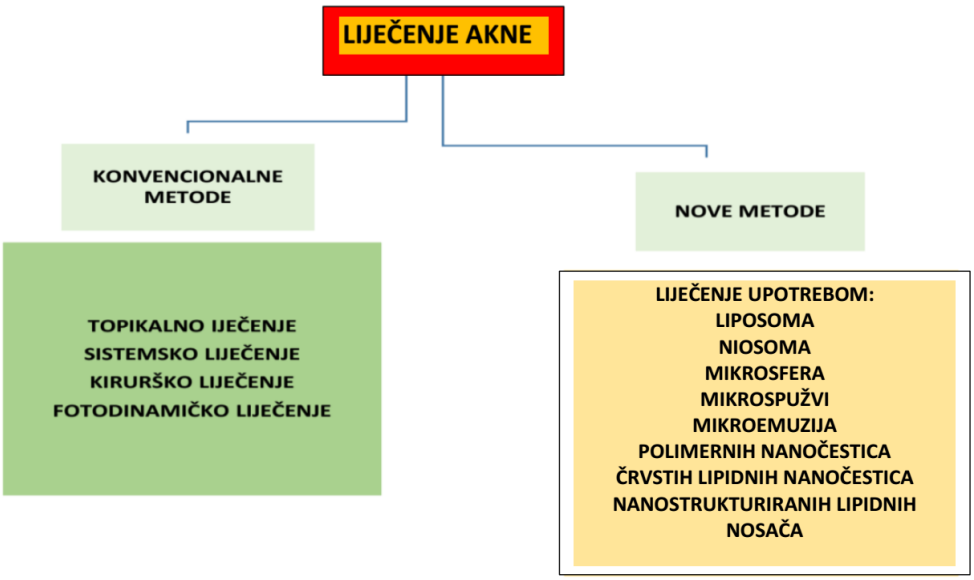
Bioaktivna moleula	Konvencionalna formulacija	Nuspojave
benzoilperoksid	Dercome Clear 40 mg/g suspenzija za kožu	svbež, cvenilo, suhoća, pečenje, ljuštenje
klindamicin	Aknet 10 mg/ml otopina za kožu	suhoća, crvenilo, lokalna iritacija kože, ljuštenje, svrbež, pečenje, mučnina, povraćanje, proljev, kontaktni dermatitis
klindamicin, benzoilperoksid	Duac 10 mg/g + 50 mg/g gel	crvenilo, ljuštenje, suhoća, pečenje, bol, osjetljivost na sunce
adapalen	Sona 1 mg/1 g gel Sona 1 mg/1 g krema	suhoća, iritacija, žarenje, eritem, kontaktni dermatitis, ljuštenje, crvenilo, svrbež, bol
azelatna kiselina	Skinoren 20% krema	pečenje, svrbež, eritem,suhoća,iritacija

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Isporuka lijeka za liječenje akne u konvencionalnim je pripravcima obično nespecifična, a penetracija kroz kožu je vrlo varijabilna i izuzetno niska. Da bi terapija bila učinkovita, prijeko je potrebno osigurati naredna dva parametra: da djelatna tvar stigne do mjesta djelovanja u potrebnoj koncentraciji i da se zadrži na mjestu djelovanja u potrebnom vremenu i u potrebnoj koncentraciji.

Suvremeni pristup za dermalnu primjenu lijeka omogućava prevladavanje problema koji su povezani s konvencionalnom lokalnom terapijom te rezultira razvojem suvremenih topikalnih formulacija, koje osiguravaju optimiziranu penetraciju lijeka kroz kožu i smanjenje nuspojava. Primjenom suvremenih terapijskih sustava, moguće je djelatnu tvar isporučiti na željeno mjesto s velikom preciznošću. Razvoj suvremenih terapijskih sustava temelji se na primjeni nano-sustava. Nano-čestice omogućavaju ciljano djelovanje i veće zadržavanje lijeka u koži. Suvremeni sustavi omogućavaju postupno oslobađanje lijeka, što za rezultat daje produženu aktivnost ili pojačan unos djelatne tvari, kao i smanjenje štetnih učinaka. U tim je sustavima djelatna tvar inkapsulirana i tako zaštićena od prijevremene razgradnje. Jedan od načina optimiziranja lokalne isporuke lijeka na kožu je upotreba određenih nosača, kao što su liposomi, niosomi, čvrste lipidne nano-čestice, nano-strukturirani lipidni nosači, mikrosfere, mikro-emulzije, nano-emulzije, mikro-spužve, aerosolne pjene.

Slika 2. prikazuje shematski prikaz liječenja acne vulgaris.



Slika 2. Shematski prikaz liječenja acne vulgaris.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pri izradi specijalističkog rada pretražene su i pregledane znanstvene baze podataka, članci u stručnim časopisima, dostupna znanstvena literatura i udžbenici u elektroničkom obliku. Metoda rada bila je pregledavanje uz pomoć ključnih riječi koje su vezane za određeno poglavlje ovog specijalističkog rada.

Prilikom analiziranja relevantnih znanstvenih članaka izdvojeni su vrijedniji rezultati istraživanja, rasprave i zaključci.

3.1. NANO-ČESTICE

Nano-znanost je proučavanje čestica na anatomskoj ili molekularnoj skali, čija se veličina mjeri u nanometrima. Nanotehnologija se može opisati kao zbirka metoda i tehnika za obradu materijala na atomskoj i molekularnoj skali za stvaranje proizvoda s posebnim fizikalno-kemijskim svojstvima u odnosu na konvencionalne metode (26).

Nano-čestice su čestice koje imaju barem jednu dimenziju u rasponu od 1 do 100 nm.

Nano-materijal predstavlja slučajni, prirodni ili proizvedeni materijal, koji sadržava čestice u agregatnom ili aglomeratnom ili slobodnom obliku, gdje 50 ili više posto čestica posjeduje jednu ili više vanjskih dimenzija između 1 i 100 nm. Naime, iako se u području nanotehnologije - prema većini definicija koje su davale različite organizacije, regulatorna tijela i udruženja - „nano“veličina odnosi na veličinu od 1-100 nm u najmanje jednoj dimenziji, u području biomedicine ta se definicija valja proširiti i približiti koloidnoj znanosti, prema kojoj koloidni sustavi sadržavaju čestice koje imaju veličinu od 1 nm do 1 μm u najmanje jednoj dimenziji. Istraživanja u zonama biomedicine prvenstveno su usmjerena na razvoj nano-nosača koji će dovesti do značajnijih poboljšanja u terapiji bolesti, a ne na sam razvoj nosača čije bi se dimenzije striktno uklopile u definiciju nanotehnologije (29).

Nano-čestice su novi terapijski sustavi kojima se daje prednost u odnosu na konvencionalne terapijske sustave radi brojnih prednosti. Omogućuju produženo oslobađanje lijeka, ciljano djelovanje, nisku toksičnost, veću adhezivnost lijeka na kožu, zaštitu djelatne tvari od razgradnje. Njihova fizikalno-kemijska svojstva, kao hidrofobnost, rigidnost, veličina i naboj - od presudne su važnosti za penetraciju nano-čestica kroz kožu (2). Upotrebom terapijskog nano-sustava ostvaruje se veća specifičnost u dostavi lijeka, što dovodi do smanjivanja nuspojava uslijed primjene manje doze lijeka (28).

3.2. PENETRACIJSKI MEHANIZAM

Koža je prepreka prodiranju lijeka, zbog strukture epidermisa. Prije nego što lijek stigne u krvotok i započne sustavno djelovanje, prvo se mora apsorbirati kroz kožu, prolazeći rožnati sloj i sljedeće slojeve epidermisa, kako bi došao do dermisa. Nemaju svi proizvodi za cilj sustavno djelovanje, ali većina mora osigurati veću penetraciju kroz slojeve epidermisa. Predlažu se tri puta penetracije lijeka kroz kožu (slika 3.):

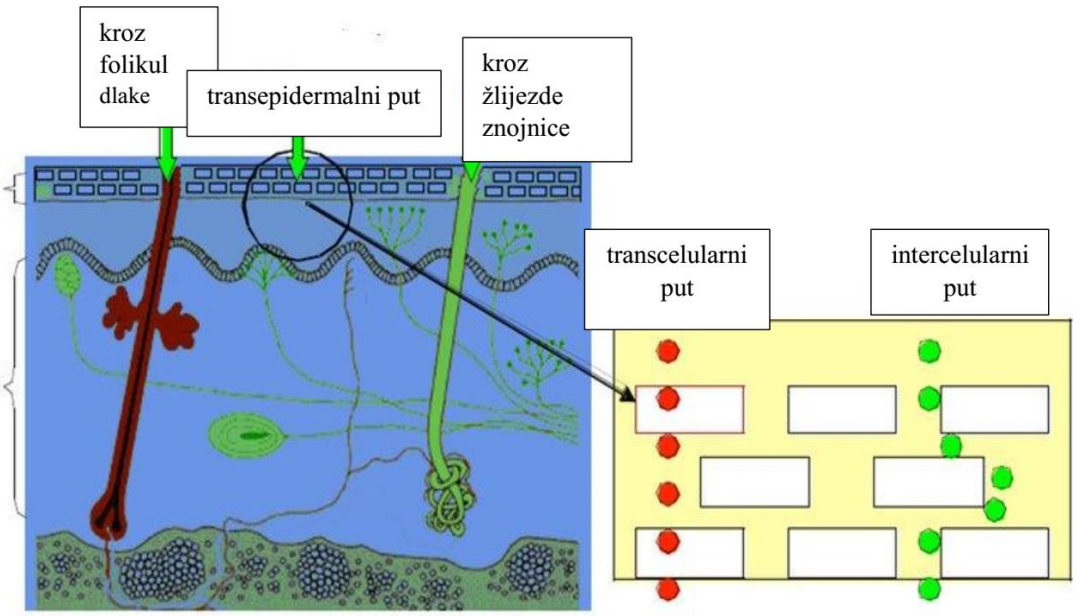
1. TRANSPORT KROZ ŽLIJEZDE I FOLIKUL DLAKE

   Put permeacije kroz žlijezde znojnice, lojnice i folikule dlaka smatra se najkraćim putem. Folikul dlake i izvodni kanal znojnice stvara otvor na površini kože.

   Folikul dlake je dobro prokrvljen i izravno je povezan s dermalnom mikrocirkulacijom. Folikuli dlaka obuhvaćaju samo 0,1% ukupne površine kože (30).

2. TRANSCELULARNI PUT: tvari prolaze kroz matriks korneocita i fosfolipidnih membrana. Na ovaj način prolaze hidrofilne molekule. Molekule nailaze na ogroman otpor permeaciji, jer trebaju proći kroz lipofilne membrane između stanica. Ovaj se korak ponavlja sve dok penetranti ne prođu cijeli rožnati sloj epidermisa (SC, od lat. *Stratum Corneum*). S obzirom na to da je permeabilnost korneocita slaba, ovaj put se ne smatra osobito bitnim putem dermalne apsorpcije (31).

3. INTERCELULARNI PUT: penetrant prolazi kroz kontinuirani lipidni matriks i putuje između stanica/korneocita. Na ovaj način mogu putovati malene molekule, no sama difuzija ovisi njihovoj lipofilnosti i ostalim fizičko-kemijskim svojstvima, poput molekulske mase. Ovaj se put opisuje kao najpogodniji penetracijski put za većinu tvari te je načelno prikladan za male, nenabijene lipofilne molekule (30, 31).



Slika 3. Putevi penetracije - preuzeto i prilagođeno prema (78).

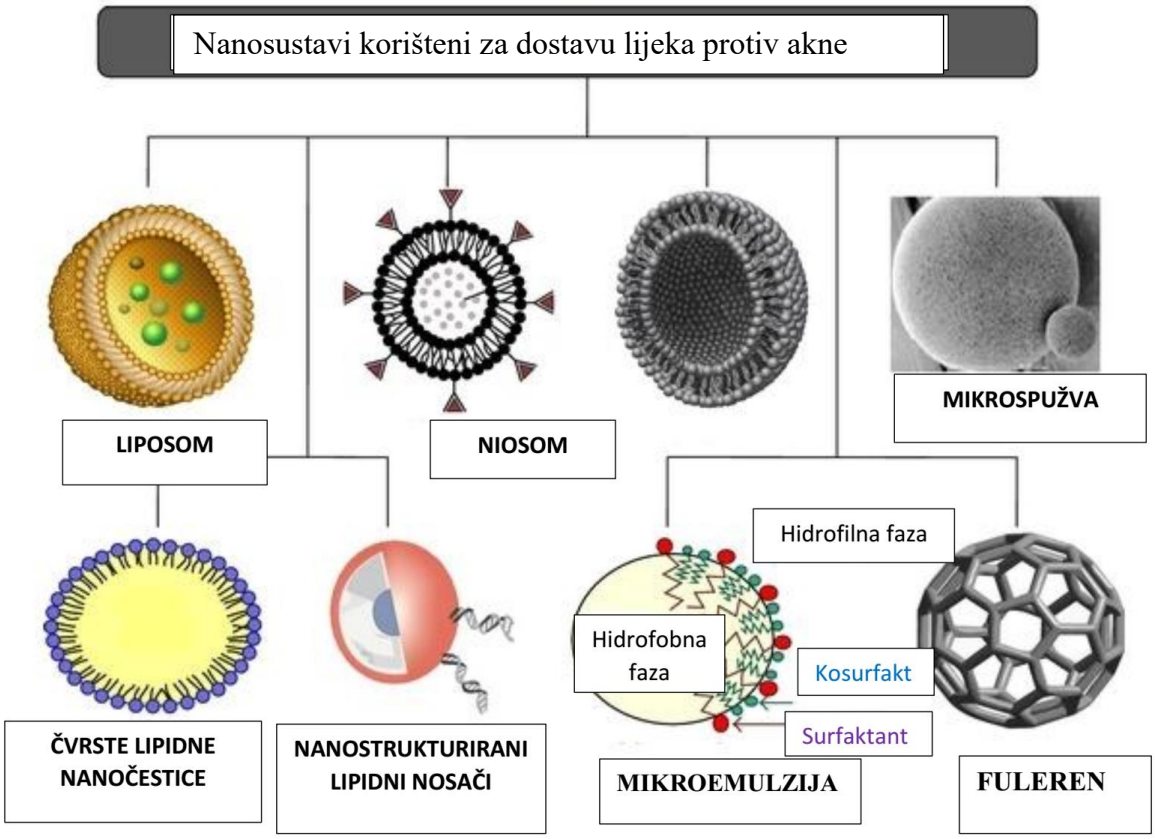
3.3. NANOTEHNOLOŠKA STRATEGIJA ZA EFIKASNO LIJEČENJE AKNE

Nano-sustavi pojačavaju aktualnu isporuku različitih bioaktivnih molekula za liječenje akne, kroz dermalnu lokalizaciju uz smanjenje nuspojava. Bio-razgradnja i kontrolirano oslobađanje lijeka iz nano-sustava igraju vitalnu ulogu u uspješnoj terapijskoj borbi protiv akne. Razni nano-sustavi istraženi u lokalnoj terapiji protiv akne su: liposomi, niosomi, mikro-emulzije, nano-emulzije, mikro-spužve, mikrosfere i nano-čestice.

Nano-sustavi pokazuju sljedeće prednosti u odnosu na konvencionalni sustav isporuke lijekova:

- omogućuju ciljanu dostavu raznih bioaktivnih molekula bez oštećenja normalnih tkiva
- imaju visoku efikasnost inkapsulacije, sposobnost prodiranja kroz kožu, produženo oslobađanje
- sposobnost inkapsuliranja lipofilnih/hidrofilnih lijekova i minimaliziraju njihovu toksičnost
- štite lijek od fizičke/kemijske razgradnje i povećavaju vrijeme zadržavanja u ciljnom organu (18).

Slika 4. prikazuje različite nanosustave koji se koriste za liječenje acne vulgaris.



Slika 4. Pregled različitih nano-sustava koji se koriste za isporuku lijekova za liječenje akne - preuzeto i prilagođeno prema (79).

3.3.1. ČVRSTE LIPIDNE NANOČESTICE (SLN)

Proizvodnja čvrstih lipidnih nano-čestica (eng. *Solid Lipid Nanoparticle* = SLN) u svrhu njihove lokalne (topikalne) primjene, mora se sastojati od lipida koji ostaju u čvrstom stanju na temperaturi kože (32°C) i na sobnoj temperaturi. Površina tih čestica zaštićena je surfaktantom (površinski aktivnom tvari) koji stabilizira raspršivanje. Njegove glavne prednosti su zaštita nestabilnih spojeva od kemijske razgradnje, kao i stvaranje kontroliranog otpuštanja aktivnih sastojaka. Čvrste lipidne nano-čestice (SLN) obogaćene su lijekom u obliku ljuske, koji pokazuje karakteristike naglog oslobađanja, dok čvrsta lipidna nano-čestica (SLN) s jezgrom

obogaćenom lijekom, dovodi do polaganog otpuštanja. SLN imaju okluzivna svojstva, odnosno, mogu se koristiti za povećanje sadržaja vode u koži (32).

Lipidne nano-čestice imaju povoljne karakteristike kao što su: dobra okluzivna svojstva, mogućnost za kontroliranim oslobađanjem djelatne tvari, povećanje hidratacije kože, veća penetracija u kožu, ciljano djelovanje i izbjegavanje sistemske apsorpcije i, posljedično, nuspojava. SLN-i, nakon lokalne uporabe izgube svoj prvotni oblik te se otapaju u razdoblju od dva sata, zbog interakcija između lipida kože i lipidnih nano-čestica. Ovim međudjelovanjem smanjuje se barijerna funkcija kože i dolazi do bolje penetracije lijeka u kožu (32).

Raza i sur. sistematično su optimizirali čvrste lipidne čestice s biokompatibilnim izotretinoinom (ITR) za lokalnu primjenu u liječenju svih vrsta akne, uključujući tvrdokorne, teške i nodulocistične. Razvijeni sustav je ocijenjen i valoriziran po pitanju sukladnosti proizvoda za primjenu na koži, prijenosa tvari kroz kožu i djelovanja u suzbijanju akne izazvanih testosteronom muških laboratorijskih albino miševa (LACA). Rezultati su pokazali da su SLN imale sposobnost učinkovitog prijenosa lijeka u različite slojeve kože, stvarajući mikro-zalihe lijeka. Optimizirane SLN pokazale su zadržavanje lijeka od 89.49 % (+/- 4.1%) i značajan potencijal u borbi protiv akne, kao i toleranciju na koži miševa, u usporedbi s proizvodom na tržištu. Rezultati su izrazito obećavajući za optimizirane SLN s ITR-om u smanjenju iritacija kože i povećanju terapijskog djelovanja, što dovodi do učinkovite formule koja je sigurna za pacijente (1). Shah i suradnici (2009.) razvili su SLN s uklopljenim tretinoinom koristeći bio-kompatibilne mikro-emulzije kao predložak. Pripremljeni SLN-i pokazali su sposobnost inkapsuliranja 48% lijeka, u veličini čestica 175 nm - što ukazuje na njegovu učinkovitost u liječenju akne (18).

Uloga SLN-a u učinkovitom liječenju akne prikazana je u tablici 5.

Tablica 5. Istraživanja provedena na SLN za učinkovito liječenje akne

LIJEK	ANIMALNI MODEL/ NAČIN PRIMJENE	KLJUČNI PRONALASCI	REF
trans retinoična kiselina	Rhino miš i kunići/topikalno	SLN-i pokazuju veći komedolitički učinak, uz smanjenje eritema i ljuštenja kod rhino miševa i kunića, u usporedbi s tržišnom formulacijom trans-retinoične kiseline	(56)
tretinoin	NA	SLN-hitozan-TRE pokazao je visoku učinkovitost inkapsulacije, visoku fizičku stabilnost, nije bio citotoksičan za keratinocite i pokazao snažnu antibakterijsku aktivnost protiv *C.acnes* i *S.aureus*	(57)
isotretinoin	Laca miš/ topikalno	Razvijeni SLN-i pokazuju efikasan transport molekula lijekova kroz različite slojeve kože, smanjenu iritaciju kože, visok terapijski potencijal u životinjskom modelu	(58)
benzoil peroksid	Albino kunić/topikalno	SLN-i s lijekom pokazuju smanjenu kožnu iritaciju i visoku aktivnost protiv *C. acnes* - u usporedbi s komercijalnim proizvodima	(59)
spironolakton	Wistar štakori/topikalno	SLN-i pokazuju 4.9 puta brže oslobađanje lijekova u prvih pola sata *in-vitro* i dvostruko veću kožnu permaciju *in-vitro* na koži štakora, u usporedbi s originalnim spironolaktonom	(60)
tetraciklini	Wistar štakori/topikalno	SLN-i pokazuju produženo oslobađanje lijeka u uzorku *in-vitro* i sedam puta veću kožnu propusnost *ex-vivo* u usporedbi s kontrolnim formulacijama	(61)

3.3.2. NANO-STRUKTURIRANI LIPIDNI NOSAČI (NLC)

Nano-strukturirani lipidni nosači (NLC) sastoje se od smjese čvrstih i tekućih lipida, što rezultira djelomično kristalnom strukturom lipida (između kojih se uklapaju molekule lijekova) i daje mnoge prednosti u odnosu na čvrste lipidne nano-čestice - kao što su: povećana sposobnost uklapanja lijekova, bolja fizička stabilnost tijekom skladištenja (onemogućeno istiskivanje lijeka), dugotrajnija kemijska stabilnost (zaštitom od oksidacije, hidrolize, fotokemijske razgradnje).

Stecová i suradnici (2007.) izveli su procjenu između SLN-a, NLC-a, i mikrosfera s uklopljenim ciproteron acetatom za liječenje vulgarne akne *in vitro* na ljudskoj koži. Pripremljeni NLC-i pokazuju 2-3-puta veću apsorpciju lijeka *in vitro* u usporedbi sa SLN-om i mikrosferama (18). Tablica 6. opisuje pregled istraživanja, usredotočujući se na uporabu NLC-a za liječenje akne.

Tablica 6. Nano-strukturirani lipidni nosači kao nano-sustavi za liječenje akne

LIJEK	ANIMALNI MODEL/NAČIN PRIMJENE	KLJUČNI PRONALASCI	REF
isotretinoin	Wistar štakor/topikalno	NLC pokazuje visoku antibakterijsku aktivnost lijeka u niskoj koncentraciji, bolju kožnu akumulaciju i visoku penetracijsku snagu, u usporedbi s marketinškom formulacijom	(62)
tretinoin	Wistar štakor/topikalno	NLC u obliku gela pokazao je ne-iritativan učinak nakon opetovane upotrebe tijekom sedam dana, dok tržišni lijek pokazuje iritativan učinak s eritemom nakon tri dana ponovljene aplikacije	(63)
adapalen i vitamin C	Wistar štakor/topikalno	NLC - Adapalenom i vitaminom c (askorbil – 6-palmitat) pokazuje ciljan	(64)

(askorbil -6 – palmitat)		učinak kroz epidermalni sloj kože, redukciju sistemske apsorpcije lijeka i visok učinak protiv akne uzrokovanih testosteronom	
spironolakton	klinička studija u grupi od 76 pacijenata/ topikalno	formulacija NLC pokazuje visoku toleranciju, visoku hidraciju kože i visoku učinkovitost kod umjerenih akne, u odnosu na komercijalne proizvode, nakon tretmana od osam tjedana	(65)

3.3.3. MIKROSFERA

Mikrosfera se odnosi na sferne mikro-čestice, promjera od 1 do 1000 μm (34). Tehnologija mikrosfere poboljšava podnošljivost liječenja, potiče pridržavanje terapije i doprinosi boljim dugoročnim terapijskim ishodima. Tehnologijom mikrosfera uklanja se brza dostava visokih koncentracija aktivne tvari na područje primjene i umjesto toga olakšava kontrolirano oslobađanje potencijalno nadražujućih lijekova. Povezana je s poboljšanim ishodima liječenja i minimalnom iritacijom. Mikrosferne formulacije topikalnog tretinoina i BPO koje su trenutno na tržištu, pokazale su dobru djelotvornost i podnošljivost, pa se očekuje da potaknu pridržavanje i dugotrajnu terapijsku korist (33).

Eichenfield i sur. (2012.) proučavali su sigurnost i učinkovitost tretinoin mikrosfernog gela (TMG) 0,04 % kod djece između 9 i 11 godina s dijagnozom *acne vulgaris.* Rezultati su pokazali veće poboljšanje promatrajući tretirane ne-upalne lezije s TMG 0.04 %, nego s drugim sredstvom (-9.9 vs. -9.7, p= 0.04). Ta analiza potvrđuje statistički značajne razlike kod smanjenja ne-upalnih lezija u korist TMG 0,04 % kod pacijenta od 9 do 11 godina s dijagnozom *acne vulgaris* (1).

Omogućavanjem isporuke potencijalno nadražujućih lijekova s kontroliranim oslobađanjem topikalne mikrosfere, povezano je s poboljšanim terapijskim ishodima i minimalnom iritacijom.

Mikrosferna inkapsulacija štiti stabilnost lijekova, čini tretinoin fotostabilnim i omogućuje upotrebu prikladnih topikalnih kombinacija s BPO-om. Čini se da mikrosfere apsorbiraju sebum s površine kože i tako smanjuju masnoću, što je česta pritužba kod pacijenata s dijagnozom akne. Studije i kliničko iskustvo potvrđuju djelotvornost i poboljšanu djelotvornost topikalnih formulacija tretinoina i BPO mikrosfere. Ova tehnologija trebala bi biti šire dostupna, posebno s potencijalno nadražujućim molekulama (33).

Uloga mikrosfera s uklopljenim raznim lijekovima za liječenje akne prikazana je u tablici 7.

Tablica 7. Uloga mikrosfere u liječenju akne

LIJEK	ANIMALNI MODEL/NAČIN PRIMJENE	KLJUČNI PRONALASCI	REF
tretinoin	klinička studija u grupi od 483 pacijenta/topikalno	mikrosfere u obliku gela (0,1%) pokazuju znatnu kožnu podnošljivost i bolji učinak protiv akne, u usporedbi s komercijalnim proizvodom, u razdoblju od 2 tjedna	(66)
tretinoin	klinička studija u grupi od 45 pacijenta/topikalno	mikrosferni gel pokazao je veći terapijski učinak kod blage do umjerene akne, u usporedbi s jednostavnim gelom klindamicin/tretinoin	(67)

3.3.4. LIPOSOMI

Liposomi se učestalo koriste kao prijenosnici kod farmaceutskih i kozmetičkih proizvoda - za kontrolirani i optimizirani prijenos do određenih slojeva kože.

Oni su sferične fosfolipidne tvorevine, čiji se promjer može kretati od 20-ak nm do 10-ak µm. Membrana se sastoji od amfifilnih lipida (lipidi koji su hidrofilni s jedne, a lipofilni s druge strane) koji zatvaraju vodenu jezgru, slično dvoslojnim membranama živih stanica. Zbog amfifilne prirode, liposomi mogu inkapsulirati hidrofilne i lipofilne lijekove. Ova jedinstvena mogućnost dvostrukog otpuštanja omogućuje isporuku dvije vrste supstanci, nakon što se nanesu na kožu. Membrane se razlikuju po svojim učincima na propusnost kože, što može povećati željenu terapijsku korist. Strukturna svojstva liposoma omogućavaju uklapanje lijekova različitih fizičko – kemijskih svojstava, kao i makromolekula poput proteina. Zbog svoje sličnosti s biološkim membranama, biorazgradivosti i ne-imunogenosti, u cijelosti su fiziološki prihvatljivi (35,1).

Pornpattananangkul et al. (2013) razvili su i ocijenili liposomsku laurinsku kiselinu (LipoLA), kao učinkovito i sigurno terapijsko sredstvo kod liječenja upalnog procesa akne. Uočeno je da se LipolLA lako stapa s bakterijskim membranama, posljedično uzrokuje učinkovito suzbijanje *C. acnes* - zbog remećenja njihovih membranskih struktura. Vanjska primjena LipoLA u obliku gela na mjestu infekcije dovodi do iskorjenjivanja *C. acnes* bakterije *in vivo*. Daljnja ispitivanja toksičnosti kože pokazala su da LipoLA ne izaziva akutnu toksičnost kod normalnog miša unutar 24 sata. Ovi rezultati sugeriraju da LipoLA ima visoki terapijski potencijal za liječenje upalnog procesa akne i drugih bolesti povezanih s *C. acnes* (1).

Učinkovitost elastičnosti liposoma s uklopljenim izotretinoin-hidroksipropil-beta–ciklodekstrin (HP -beta-CD) inkluzijski kompleks, procijenili su Kaur i suradnici (2010.) na štakorima i zečevima. Liposomska formulacija je pokazala 4-5 puta veći transdermalni protok izotretinoina, u usporedbi sa slobodnom otopinom kompleksnog lijeka CD u koži štakora (18).

Tablica broj 8. daje kratki pregled istraživačkog rada na liposomima za učinkovito uklanjanje akne.

Tablica 8. Liposomi kao nano-sustavi za eradikaciju akne

LIJEK	ANIMALNI MODEL/ NAČIN PRIMJENE	KLJUČNI PRONALASCI	REF.
klindamicin	svinjsko uho (*ex – vivo* studije), klinička studija od 73 pacijenta/ topikalno	liposomska formulacija koja sadrži 1% klindamicina pokazala je učinkovitiju intradermalnu penetraciju *ex-vivo* i visoki terapijski indeks, u usporedbi s konvencionalnom 1%-tnom otopinom klindamicina (Klimicin T, Lek)	(44)
tretinoin	koža ljudskog leša (za *in-vitro* studije), klinička studija u grupi od 30 pacijenata/topikalno	liposomalni gel pokazao je dvostruko više zadržavanja tretinoina u koži ljudskog leša i visok postotak smanjenja komedona u bolesnika, u usporedbi s običnim gelom	(45)
5 – aminolevulinska kiselina (5-ALA)	klinička studija u grupi od 12 Kineskih pacijenata/topikalno sprej	liposomski sprej (0,5% 5-ALA) korišten s IPL-om pokazao je otprilike 65% smanjenja upalnih lezija i stvaranja sebuma u predjelu čela, tijekom šestomjesečnog liječenja	(46)
azelatna kiselina	Wistar štakor/topikalno	u štakora, *in-vivo* djelotvornost različitih formulacija azelaične kiseline protiv akne nađena je ovim redoslijedom: invasomi >liposomi >Leciplex	(47)
tretinoin	klinička studija u grupi od 12 egipatskih bolesnika / topikalno	liposomska formulacija koja sadrži 900 mg fosfolipida, 0,025 mg% tretinoina i 10 mg dicetil fosfata pokazuje veću učinkovitost protiv akne, u usporedbi s tržišnom formulacijom tretinoina	(48)

3.3.5. NIOSOMI

Niosomi se pojavljuju kao zanimljiv sustav isporuke lijekova u liječenju dermatoloških bolesti, posebno *acne vulgaris*. Niosomi su vezikule sastavljene od ne-ionskih površinski aktivnih tvari, koje su biorazgradive, relativno netoksične, stabilnije, jeftinije i alternativa liposomima. Stabilniji su protiv kemijske razgradnje ili oksidacije i imaju dugo vrijeme skladištenja u odnosu na liposme. Osim ne-inskog surfaktanta, vanjski sloj niosoma sadrži kolesterol, koji osigurava krutost i pravilan oblik (36).

Vanjsko primijenjeni niosomi mogu povećati vrijeme zadržavanje lijeka u rožnatom sloju i epidermisu - istodobno smanjujući sustavnu apsorpciju lijeka. Pretpostavlja se da povećavaju svojstva rožnatog sloja, kako smanjenjem transepidermalnog gubitka vode, tako i povećanjem glatkoće nadopunjavanjem izgubljenih lipida kože.

Liu i Huang (2013) razvili su lipidne nanosustave za isporuku kurkumina koji sadrži laurinsku kiselinu za inhibiciju *P. acnes* u koži. Niosomska formulacija pokazala je stvaranje rezervoara kurkumina u koži svinja novorođenčadi, u koncentraciji 0.43 μg/mL i značajno smanjenje *C. acnes in-vitro.* Rezultati ističu potencijal upotrebe nano-sustava koji sadrže laurinsku kiselinu i kurkumin kao alternativni način liječenja *acne vulgaris* (1, 18).

Tablica 9. opisuje ulogu niosoma u učinkovitom uklanjanju akne.

Tablica 9. Uloga niosoma u učinkovitom uklanjanju akne

LIJEK	ANIMALNI MODEL/ NAČIN PRIMJENE	KLJUČNI PRONALASCI	REF.
benzoil peroksid	Swiss albino miš/topikalno	niosomalni gel pokazao je visok protuupalni učinak i značajno smanjenje broja bakterija, u usporedbi s kupovnim gelom benzoil peroksida, nakon 4 dana primjene	(49)
benzoil peroksid	Swiss albino miš/topikalno	niosomalni gel pokazao je pojačanu transdermalnu penetraciju, *in-vivo* aktivnost protiv *C.acnes* i rezistenciju degradacije benzoil peroksida, u usporedbi s običnim gelom benzoil peroksida	(50)
tretinoin	klinička studija u grupi od 12 pacijenata/ topikalno	razvijen i procijenjen hidrogel pokazuje veću kliničku učinkovitost i iritaciju kože, u usporedbi s tržišnom formulacijom	(51)

3.3.6. EMULZIJE BEZ SURFAKTANTA

Formulacije bez emulgatora su za dermatološke i kozmetičke proizvode u razvoju. Većina proizvoda za njegu kože predstavlja emulzije, odnosno mješavinu dvaju ili više materijala koji se međusobno ne miješaju. Zbog toga im je potreban dodatak površinski aktivnih tvari (emulgatora) koje stabiliziraju formulaciju i povećavaju joj rok trajanja. Nadalje, nakon što se ta površinski aktivna sredstva primijene na kožu, imaju tendenciju emulgiranja i uklanjanja prirodnih lipida epidermisa. U skladu s tim, farmaceutska industrija razvija emulzije bez površinski aktivne tvari, kao alternativu uobičajenim formulacijama koje koriste stabilizatore poput polimernih emulgatora ili čvrstih čestica. Ovi stabilizatori proizvode dovoljno stabilne proizvode kozmetički ugodnog izgleda (1).

Dominiquez-Delgado i sur. 2011. pripremili su i okarakterizirali emulzije triklosana bez površinski aktivnih tvari, namijenjenih liječenju akne. Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija, transmisijska elektronska mikroskopija i istraživanja skenirajuće elektronske mikroskopije, sugeriraju da emulzije opterećene triklosanom imaju dobru učinkovitost inkapsulacije (95,9%). Emulzije bez površinskih aktivnih tvari ili drugih potencijalno nadražujućih sredstava, mogu biti dobra opcija za isporuku triklosana u kožu, što predstavlja dobru alternativu kod liječenja akne (1).

3.3.7. MIKROEMULZIJE

Mikroemulzije su termodinamički stabilne disperzije dviju tekućih faza koje se međusobno ne miješaju, uz dodavanje emulgatora i koemulgatora koji stabiliziraju mikro-emulzijski sustav (37). Mikro-emulzija može biti sastavljena od mikro-kapljica ulja u vodi, ili od mikro-kapljica vode u ulju, ili može biti tzv. bikontinurana faza, u kojoj se voda i ulje kontinuirano isprepliću u strukturi nalik spužvi (38).

Glavne prednosti mikro-emulzija su: učinkovita opskrba kože lipidima i vlagom, privlačan izgled, uklapanje relativno velike količine lijeka u disperznu fazu, optimizirana dermalna apsorpcija - omogućena učinkom površinski aktivnih tvari (PAT) kao pospješivača apsorpcije, izrazitom hidracijom površinskog sloja kože i povećanom adhezijom zbog nanometarskih dimenzija disperzne faze i relativno niske površinske napetosti (37).

Nekoliko studija pokazuje njihovu sposobnost učinkovite transdermalne isporuke lijeka - *in - vitro* i *in –vivo*. Povećavaju transdermalnu penetraciju bioaktivih molekula (18).

Liu i Huang (2012) su istražili antimikrobno djelovanje mikro-emulzija miristinske kiseline s kurkuminom, protiv *S. epidermidisa*. Raspodjela kurkumina na koži novorođene svinje vizualizirana je upotrebom konfokalne laserske skenirajuće mikroskopije. Mikro-emulzija miristinske kiseline i kurkumina (0.86 μg/mL) mogla bi inhibirati 50 % bakterijskog rasta, što je 12 puta učinkovitije od kurkumina otopljenog u dimetil sulfoksidu (DMSO).

Mješavina miristinske kiseline i kurkumina, u mikro-emulzijskom nosaču, sinergijski je inhibirala rast *S. epidermisa* (1).

Tablica broj 10. rezimira ulogu mikro-emulzija u liječenju akne.

Tablica 10. Uloga mikroemulzija u učinkovitom uklanjanju akne

LIJEK	ANIMALNI MODEL/ NAČIN PRIMJENE	KLJUČNI PRONALASCI	REF.
tretinoin	NA	formulacija sadrži surfaktant, ko-surfaktant u omjeru 4:1, pokazuje prikladnu viskoznost, stabilnost i veću učinkovitost oslobađanja lijeka za topikalnu dostavu	(52)
kurkumin	koža mlade svinje	formulacija mikro-emulzije miristinske kiseline, koja sadrži 0.86µg/mL kurkumina, inhibira 50% rasta bakterija, što je 12 puta veća efikasnost u usporedbi s kurkumin otopinom u dimetil sulfoksidu (DMSO)	(53)
nikotinamid	Wistar štakor/topikalno	optimalna mikro-emulzija s uklopljenim lijekom pokazuje lagani porast (TEWL) transepidermalnog gubitka vode iz kože štakora, u usporedbi s višestrukim emulzijama i proizvodima na tržištu. Nema značajne razlike u permeaciji između višestruke emulzije i mikro-emulzije	(54)
tazaroten	Novozelandski kunić/topikalno	mikro-emulzija bazirana na gelu pokazuje poboljšanu kožnu toleranciju, penetraciju i smanjenu iritaciju, u usporedbi s komercijalnim proizvodima.	(55)

3.3.8. NANOEMULZIJE (NEs)

Nanoemulzije su emulzijski sustavi čija je veličina kapljica disperzne faze manja od 500 nm. Posjeduju karakteristična svojstva (male kapljice disperzne faze, optička transparentnost, velika kinetička stabilnost) koja osiguravaju prednost pred konvencionalnim emulzijama, te im je potrebna manja koncentracija surfaktanta u odnosu na mikro-emulzije (39).

Nanoemulzije se mogu definirati i kao „ultra fine emulzije“ zbog stvaranja kapljica u submikronskom rasponu.

Lin i suradnici razvili su lipidne nanosustave, NEs i nanostrukturirane lipidne nosače, koji kombiniraju tretinoin i tetraciklin za učinkovitu vanjsku primjenu u liječenju vulgarne akne. Antibakterijsko djelovanje nano-sustava protiv *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *C. acnes,* ocjenjivano je primjenom agar-difuznog testa. NEs i NLCs su pokazali visoku mogućnost uklapanja tretinoina, između 60% i 100%. Ovo je prvo istraživanje o propusnosti kože i antibakterijske aktivnosti nano-sustava - s dva lijeka za liječenje akne (1).

3.3.9. AEROSOLNE PJENE

Prema Duganić F. i sur. „Pjena je skup plinovitih jedinki razdvojenih tankim slojem tekućine nastao slaganjem mjehura koji daje disperziju s velikim obujamskim udjelom plina dispergiranog u tekućini„ (41). Pjene se dobro upijaju, a ne ostavljaju masni trag na površini kože (41). Aerosolne pjene sve se više koriste za topikalnu primjenu kod različitih stanja kože, uključujući vulgarne akne. Aerosolna se baza raspršuje kroz limenku, pod tlakom te ispušta pjenu. Karakteristike proizvoda (tj. tekstura, veličina mjehurića i gustoća, viskoznost, stabilnost i mazivost) određuju se prema vrsti pripravka i spremniku aerosolnog raspršivača, koji su odabrani da odgovaraju specifičnim potrebama tretmana (1).

Del Rosso (2009.) je uspješno osmislio sulfacetamid natrij-sumpor 10%-5% - ublažavajuću pjenu za liječenje vulgarne akne. U posljednje je vrijeme ublažavajuća pjena sulfacetamid

natrij-sumpor 10%-5 % dostupna i koristi se kod topikalne terapije vulgarne akne, rozaceje i seboreje (40).

3.3.10. MIKRO-SPUŽVE

Sustavi za isporuku lijekova temeljeni na mikro-spužvi neke su od ključnih tehnologija, istraženih u posljednjih nekoliko godina. Mikro-spužve imaju sposobnost produžiti zadržavanje lijeka u koži i omogućiti produljeno oslobađanje lijeka do 12 sati, što rezultira dugom aktivnošću lijeka u topikalnom liječenju i predstavlja atraktivnu alternativu drugim sustavima za isporuku lijeka (42).

Mikro-spužve su biološki inertne čestice napravljene od sintetičkih polimera, s kapacitetom skladištenja količine aktivne tvari - do vlastite težine. Tehnologija mikro-spužve može se koristiti u raznim formulacijama, no najčešće se proizvodi u obliku gela. Jednom nanesene na kožu, mikro-spužve polako oslobađaju aktivne tvari (43).

Mikro-spužve s uklopljenim benzoil peroksidom (BPO) klinički su istraživali Embil i Nacht (1998.) za učinkovitu eradikaciju akne. Mikro-spužve veličine 10-25μm pokazale su izvrsnu učinkovitost protiv akne i minimalan znak iritacije - u skupini od 35 bolesnika (18).

Tablica 11. opisuje koristi mikro-spužvi za lokalno liječenje akne.

Tablica 11. Mikro-spužve kao nano-sustavi u liječenju akne

LIJEK	ANIMALNI MODEL/ NAČIN PRIMJENE	KLJUČNI PRONALASCI	REF
tretinoin	klinička studija u grupi od 169 pacijenata/ topikalno	mikro-spužva u obliku gela s 0,1% tretinoina vrlo je podnošljiva kod pacijenata i učinkovita u smanjenju upalnih i ne-upalnih lezija	(68)

MDS (Microsponge Delivery System) je jedinstvena tehnologija za kontrolirano otpuštanje topikalnih sredstava, sastoji se od makro poroznih zrnaca, promjera 10 -25 mikrona, u kojima je aktivna tvar. Kada se nanese na kožu, oslobađa aktivni sastojak vremenski, ali također i pri drugim položajima, kao što je trljanje, temperatura i pH. Postupnim unošenjem aktivnog sredstva u kožu, pripravci MDS-benzoil peroksida imaju izvrsnu učinkovitost uz minimalnu iritaciju (23).

Tablica 12. Popis tržišnih proizvoda koji sadrže MDS za tretman vulgarnih akne (23).

NAZIV PROIZVODA	KOMENTAR	PROIZVOĐAČ
NeoBenz®Micro, Neo®MicroSD NeoBenz®Microwash	lokalni pripravci koji sadrže benzoil peroksid	Intendis Inc. Morristown NJ07962 USA
Retin-A-Micro	0,1% i 0,04% tretinoin uklopljen u MDS za aktualno liječenje vulgarne akne vodeni gel	Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
Salicylic Peel 20	salicilna kiselina 20%, sredstvo za piling	Biophora
Salicylic peel 30	salicilna kiselina 30%, sredstvo za piling	Biophora

U tablici 13. prikazani su patenti povezani s nano-sustavima koji su uključeni u liječenje vulgarne akne.

Tablica 13. Patenti u vezi s uporabom nano-sustava za liječenje akne

NAZIV PATENTA	KRATAK OPIS	IZUMITELJI	BROJ PATENTA	REF.
upotreba liposoma s uklopljenim povidon-jod za liječenje akne	izum opisuje metodu pripreme liposoma s uklopljenim povidon-jod kompleksom i njihovu karakterizaciju	Karen Reimer, Wolfgang Fleischer, Michael Hopp	US20120294933A1	(69)
primjena liposoma s uklopljenim ekstraktom ginka za uklanjanje akne i liječenje dermatoze	patent objašnjava pripremu nanometarskih liposoma koji sadrže ekstrakt ginka (0,001-80%) i njihovu sposobnost uklanjanja patogena s kože, s minimalnom iritacijom	Lei Hong Wang Qing	CN103751231A	(70)
SLN-roksitromicin protiv gubitka kose ili protiv akne	izum opisuje metodu izrade SLN s uklopljenim roksitromicinom (0,1 – 10%) i njihov terapijski učinak protiv akne i gubitka kose	Krysztof Cal Hanna Wosicka	WO2014077712A1	(71)
mikro-emulzijski sustav protiv akne i metoda pripreme	patent opisuje metodu pripreme mikro-emulzije s ukljopljenim ekstraktom pogostemona i njegovu djelotvornost u liječenju akne	Wei Kejie Law Yan Lin Jiancong	CN104523473A	(72)

sastav mikro-emulzije aloe i metoda pripreme	izum se bavi metodom pripreme mikro-emulzije raspona veličine 1-100 nm s ukopljenim ekstraktom aloe te djelotvornošću protiv akne nakon aktualne isporuke	Fllor Layer, Hou De Giang, Feng Yugin, Shen Fuan, Rao Yan, Fang Li Song, Shen Yuan	CN1291728 C	(73)
postupak pripreme čvrstih lipidnih nano-čestica s produženim oslobađanjem za isporuku vitamina	izum se bavi načinom primjene čvrstih lipidnih nano-čestica produženog oslobađanja s ukopljenim vitaminima (vitamin D3 i retinoična kiselina) za bolesti poput akne, hiperpigmentacije, osteoporoze	Indu Pal Kaur, Manoj Kumar Verma	US20140348938A1	(74)
priprema aktivnih tvari za lokalnu primjenu antiandrogenih sredstava	ovaj izum otkriva metodu razvoja lipidnih nano-čestica ili nano-emulzija, koja može biti istražena za učinkovito uklanjanje akni, alopecije i hirzutizma	Karl Theodor Kraemer, Karl-Heinz Nietsch, Rainer Pooth, Uwe Muenster, Wolfgang Mehnert, Monika Schaefer-Korting	CA2483786A1	(75)

topikalna fomulacija mikrosfere koja sadrži adapalen i klindamicin	ovaj patent opisuje stabilnu fiksnu dozu topikalne formulacije mikrosfere, s uklopljenim adapalenom i klindamicin. za liječenje akne	Ulhas Rameshchandra Dhuppad, Nitin Babulal Bhamre, Sunil Sudhakar Chaudhari, Girish Ramkrishna Trivedi, Akhilesh Dayanand Sharma,Prashant Dongre	WO2009116086A3	(76)
topikalna formulacija nano-lijekova	izum otkriva postupak pripreme nano-strukturiranih lipidnih nosača (NLC) s uklopljenim spironolaktonom u obliku gela ili losiona, za djelotvornost protiv akne	Hamidreza, Kelidari, Majid Saeedi	US20170020896A1	(77)

4. RASPRAVA

Akne je kronična bolest kože koja zahtijeva dugotrajnu terapiju radi zadovoljavajućeg ishoda. Kod pacijenata je glavni problem pridržavanje liječenja, posebno za lokalno liječenje, zbog nuspojava i produženog vremena liječenja. Nedovoljno pridržavanje terapijskih protokola dovodi do ponavljanja akne, nezadovoljstva pacijenata i povećanih medicinskih troškova. Razlozi za prekid liječenja zabilježene su nuspojave lijekova.

Uobičajena lokalna liječenja kože najčešće podrazumijevaju uporabu krema, gelova i losiona. Za učinkovitu terapiju potrebna je visoka koncentracija djelatne tvari, a što može dovesti do iritacija i alergijskih reakcija.

Konvencionalna lokalna terapija ima brojna ograničenja i okarakterizirana je smanjenom suradnjom pacijenta, te nedostatno učinkovitom i nesigurnom terapijom.

Razvoj suvremenih terapijskih sustava temelji se na primjeni nano-sustava. Nano-sustavi pojačavaju aktualnu isporuku različitih bioaktivnih molekula za liječenje akne, kroz dermalnu lokalizaciju uz smanjenje nuspojava. Istraženi nano-sustavi u lokalnoj terapiji protiv akne su: SLN, NLC, mikrosfere, liposomi, niosomi, mikro-emulzije, nano-emulzije, mikro-spužve.

Aktivne tvari uklopljene u SLN, odlikuju se većom penetracijom kroz kožu i pokazuju smanjenu iritaciju kože u usporedbi s komercijalnim proizvodima.

NLC je pronašla brojne primjene u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji zbog jednostavnosti pripreme, bio-kompatibilnosti, ne-toksičnosti, kontroliranog oslobađanja velikog broja tvari, ciljane terapije.

Mikrosfera je povezana s poboljšanim ishodima liječenja i minimalnom iritacijom.

In vivo istraživanja upućuju na mogućnost ostvarivanja ciljane terapije, lijek se iz liposoma oslobađa na točno određenom mjestu u organizmu.

Niosomske formulacije pokazale su pojačanu transdermalnu penetraciju, veću kliničku učinkovitost i manju kožnu iritaciju u usporedbi s tržišnom formulacijom.

Komponente mikro-emulzije mogu uzajamno djelovati s lipidnim slojevima epidermisa (*stratum corneum*) i mijenjati njezin strukturni integritet, što dovodi do pojačane transdernalne propusnosti lijeka.

Mikro-spužve imaju sposobnost produžiti zadržavanje lijeka u koži i omogućiti produljeno oslobađanje lijeka do 12 sati.

Upotrebom nano-sustava postiže se veća specifičnost u dostavi lijeka, što dovodi do smanjivanja nuspojava zbog upotrebljavanja manje doze lijeka.

5. ZAKLJUČAK

Uspješno liječenje *acne vulgaris* i dalje predstavlja izazov - što može biti posljedica složene patogeneze akne. Konvencionalno se liječi s nekoliko oralnih ili topikalnih formulacija, ali otporna priroda i recidivi, otežavaju terapijsko uklanjanje konvencionalnim strategijama.

Nano-sustavi imaju sposobnost povećati djelotvornost, toleranciju i penetraciju bioaktivnih molekula. Njihova sposobnost smanjenja nuspojava lijekova protiv akne, ključni je čimbenik za poboljšanje suradnje pacijenata. Konvencionalne formulacije zahtijevaju veliku koncentraciju aktivnih sastojaka za učinkovitu terapiju, zbog njihove niske učinkovitosti isporuke - što rezultira iritacijom i alergijskim reakcijama korisnika, a i neugodnog mirisa pri nekontroliranom oslobađanju aktivne tvari.

Osip ili ozbiljnije nuspojave se mogu pojaviti kada aktivni sastojci prodru u kožu, a suprotno tome, nanotehnologija omogućava ravnomjerno i kontinuirano otpuštanje, smanjenje iritacije uz održavanje učinkovitosti.

Većina nano-sustava spomenutih u radu zadovoljava te kriterije.

Navedeni nano-sustavi imaju ogromnu priliku za dizajniranje novih i učinkovitih sustava liječenja za kontrolu bolesti *acne vulgaris*.

6. LITERATURA

1. Tarun G. Current nanotechnological approaches for an effective delivery ofbio –active drug molecules in the treatment of acne. ArtifialCells, Nanomedic and Biotechnol 2016; 44(1):98-105.
2. Brozina I. Nanočestice za dermalnu primjenu. Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko – biokemijski fakultet. Zagreb, 2015.
3. Marković M.B. Adolescent acne: prevalence, risk factors and quality of life assessment. Doctoral Dissertation. Belgrade, 2019.
4. Kotrulja L. Utjecaj liječenja izotretinoinom na kliničku sliku i psihološki status bolesnika s acne vulgaris. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu. 2011.
5. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015;172(1):3-12.
6. Rocha AM, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. Clin Cosmet Investig Dermatol.2018;11:59-69
7. Klaz I, KochbalI, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. J Invest Dermatol.2006;126(8):1749-52.
8. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. Dermatol Ther. 2008;21(2):86-95.
9. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q i sur. New development sin our understanding acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol. 2009;18(10):821-32.
10. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M i sur. What is the pathogenesis of acne. Exp Dermatol. 2005;14(2):143-52.
11. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Exp Dermatol. 2009;18(10):833-41.

12. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM i sur. Comedogenesis: some new aetiological, clinicaland therapeutic strategies. Br J Derm. 2000;142(6):1084-91.

13. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG i sur. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003;121(1):20-7.

14. Degitz K, Placzek M, Borelli C i sur. Pathophysiology of acne. JDDG 2007;4(5):316-23.

15. Tiboutot DM, DrenoB, Abanmi A, Alexis AFi sur. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.J Am Acad Dermatol. 2018;78(2 Suppl 1): S1-S23.

16. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser JB i sur: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. JAAD, 2016;74(5):945-73.

17. Dikicier BS. Topical treatment of acne vulgaris: effiency, side effects, and adherence rate. J Int Med Res. 2019:47(7):2987-2992.

18. Shivani V, Puneet U, Kumar L. Nanotechnological Carries for Treatment of Acne. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery, 2018;13(2):105-126.

19. Tan X, Al-Dabagh A, Davis AS. Medication Adherence, healthcare costs and utilization associated with acnedrug sin Medicaid enrollees with acne vulgaris. Am J Clin Dermatol.2013;14(3):243-51.

20. Park C, Kim G, Patl I et al. Improving adherence to acne treatment: the emerging role of application software. Clin Cosmet Investig Dermatol.2014;7:65-72.

21. Jones-Caballero M, Pedrosa E, Peñas PF. Self-reported adherence to treatment and quality of life in mild to moderate acne. Dermatol 2008; 217(4):309-14.

22. Jensen LB, Petersson K, Nielsen HM. In vitro penetration properties of solid lipid nanoparticles in intact and barrier-impaired skin. Eur J Pharm Biopharm, 2011;79(1):68-75.

23. Pradhan SK. Microsponges as the versatile tool for drug delivery system. Int J Res Pharm Chem. 2011; 1:243-58.

24. Teichmann A, Heuschkel S, Jacobi U, et al. Comparison of stratum corneum penetration and localization of a lipophilic model drug applied in an o/w microemulsion and an amphiphilic cream. Eur J Pharm Biopharm. 2007;67(3):699-706.

25. Pople PV, Singh KK. Development and evaluation of colloidal modified nanolipid carrier: application to topical delivery of tacrolimus. Eur J Pharm Biopharm, 2011;79(1):82-94.

26. Joao R.A., Carlos R.A. Soares Cardeal I.L et at. Nanotechnology in Dermatology. An Bras Dermatol.2014;89(1):126-36

27. Crosera M, Bovenzi M, Maina G, Adami G, Zanette C, Florio C, et al. Nanoparticle dermal absorption and toxicity: A review of the literature. Int Arch Occupy Environ Health. 2009;82(9):1043-55.

28. Ulbrich W, Lamprecht A. Targeted drug delivery approaches by nanoparticulate carriers in the therapy of inflammatory diseases. J R Soc Interface, 2010;6 (Suppl1):S55-66.

29. Bubić Pajić N, Gatarić B, Čivčija J. i sur. Nano-farmaceutski preparati-karakteristike značajne za farmaceutsku praksu. Arh Pharm. 2017;67(4):265-89.

30. Stojković S. Nano-čestice u kozmetičkim proizvodima. Zagreb, 2018. Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko – biokemijski fakultet.

31. Kattou P. Mathematical Modelling of Transdermal Permeation of Chemicals with Special Focus on the Hair Follicle Pathway. University of Surrey. Department of Chemical and Process Engineering.2017.

32. Lingayat VJ, Zarekar NS, Shendge S. Solid Lipid Nanoparticles: A Review. Nanoscience and Nanotechnology Research, 2017;4(2):67-72.

33. Kircik LH. Microsphere Technology Hype or Help. J Clin Aesthet Dermatol. 2011; 4(5):27–31.

34. Pulok Mukherjee K, Ranjit K. Harwansh, Sauvik Bhattacharyya, Chapter 10 - Bioavailability of Herbal Products: Approach Toward Improved Pharmacokinetics, Evidence-Based Validation of Herbal Medicine, Elsevier, 2015:217-45.

35. Vanić Ž. Liposomi kao nosači lijekova: strukturna svojstva i klasifikacija. Farmaceutski glasnik. 2012; 68:391-400.

36. Kazi MK, Mandal AS, Biswas N. Niosome; A future targeted drug delivery systems. J Adv Pharm Technol Res.2010;1(4):374-380.

37. Pepić I, Vujičić M, Lovrić J, Filipović-Grčić J. Nano-čestice u dermato-kozmetičkim pripravcima: liposomi, mikro-emulzije i polimerne micele. Farmaceutski glasnik, 2012; 68:763-72.

38. Jurkin T, Gotić M. Uvod u mikro-emulzije. Institut „Ruđer Bošković “. Kem. Ind 2013;62(11-12):389-99.

39. Gutierrez JM, Gonzalez C, Maestro A et al. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. Current Opinion in Colloid &Interface Science. 2008;13(4):245-251.

40. Del Rosso JQ. The use of Sodium Sulfacetamide 10%-Sulfur5%Emollient Foam in the Treatment of Acne Vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol. 2009;2(8):26-9.

41. Duganić F, Juretić M., Pepić I. Ljekovite pjene. Farmaceutski glasnik. 2014; 70:721-45.

42. Mahant S, Kumar S, Nanda S, Rao R. Micro sponges for dermatological applications; Perspectives and challenenges. Asian J Pharm Sci.2020;15(3):273-91.

43. Jelvehgari M, Siahi-Shadbad MR, Azarmi Set al. The micro sponge delivery system of benzoyl peroxide: preparation, characterization and release studies. Int J Pharm.2006;3(1-2):124-32.

44. Honzak L, Sentjurc M. Development of liposome encapsulated clindamycin for treatment of acne vulgaris. Pflugers Arch 2000; 440(Suppl 1): R044-R045.

45. Patel VB, Misra A, Marfatia YS. Topical liposomal gel of tretinoin for the treatment of acne: research and clinical implications. Pharm Dev Technol. 2000; 5(4):455-64.

46. Yeung CK, Shek SY, Yu CS, Kono T, Chan HH. Liposome-encapsulated 0.5% 5-aminolevulinicacid with intense pulsed light for the treatment of inflammatory facial acne: a pilot study. Dermatol Surg. 2011;37(4):450-9.

47. Shah SM, Ashtikar M, Jain AS, Makhija DT, Nikam Y, Gude RP, Steiniger F, Jagtap AA, Nagarsenker MS, Fahr A. LeciPlex, invasomes, and liposomes: A skin penetration study. Int J Pharm 2015;490(1-2):391-403.

48. Rahman SA, Abdelmalak NS, Badawi A, Elbayoumy T, Sabry N, El Ramly A. Tretinoin-loaded liposomal formulations: from lab to comparative clinical study in acne patients. Drug Deliv. 2016;23(4):1184-93.

49. Budhiraja A, Dhingra G. Development and characterization of a novel antiacne niosomal gel of rosmarinic acid. Drug Deliv. 2015;22(6):723-30.

50. Goyal G, Garg T, Malik B, Chauhan G, Rath G, Goyal AK. Development and characterization of niosomal gel for topical delivery ofbenzoyl peroxide. Drug Deliv. 2015; 22(8):1027-42.

51. Rahman SA, Abdelmalak NS, Badawi A, Elbayoumy T, Sabry N, El Ramly A. Formulation of tretinoinloadedtopical proniosomes for treatment of acne: invitrocharacterization, skin irritation test and comparative clinical study. Drug Deliv. 2015;22(6):731-9.

52. Moghimipour E, Salimi A, Leis F. Preparation, and evaluation of tretinoin microemulsion based on pseudo-ternary phase diagram. Adv Pharm Bull. 2012; 2(2):141-7.

53. Liu CH, Huang HY. Antimicrobial activity of curcumin-loaded myristic acid microemulsions against Staphylococcus epidermidis. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2012; 60(9):1118-24.

54. Tuncay S, Özer Ö. Investigation of different emulsion systems for dermal delivery of nicotinamide. Pharm Dev Technol. 2013;18(6):1417-23.

55. Patel MR, Patel RB, Parikh JR, Patel BG. Novel microemulsion-based gel formulation of tazarotene for therapy of acne. Pharm Dev Technol. 2016;21(8): 921-32.

56. Castro GA, Oliveira CA, Mahecha GA, Ferreira LA. Comedolytic effect and reduced skin irritation of a new formulation of all-trans retinoic acid-loaded solid lipid nanoparticles for topical treatment of acne. Arch Dermatol Res. 2011;303(7): 513-20.

57. Ridolfi DM, Marcato PD, Justo GZ, Cordi L, Machado D, Durán N. Chitosan-solid lipid nanoparticles as carriers for topical delivery of tretinoin. Colloids. Surf B Bio interfaces. 2012; 93:36-40.

58. Raza K, Singh B, Singal P, Wadhwa S, Katare OP. Systematically optimized bio compatible isotretinoin loaded solid lipid nanoparticles (SLNs) for topical treatment of acne. Colloids Surf B Bio interfaces. 2013; 105:67-74.

59. Pokharkar VB, Mendiratta C, Kyadarkunte AY, Bhosale SH, Barhate GA. Skin delivery aspects of benzoyl peroxide-loaded solid lipid nanoparticles for acne treatment. Ther Deliv. 2014;5(6):635-52.

60. Kelidari HR, Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Gill P, Valizadeh H5, Nokhodchi A. Formulation optimization and in vitro skin penetration of spironolactone loaded solid lipid nanoparticles. Colloids Surf B Bio interfaces 2015; 128:473-9.

61. Rahimpour Y, Javadzadeh Y, Hamishehkar H. Solid lipid microparticles for enhanced dermal delivery of tetracycline HCl. Colloids Surf B Bio interfaces. 2016; 145:14-20.

62. Raza K, Singh B, Singla S, Wadhwa S, Garg B, Chhibber S, Katare OP. Nano colloidal carriers of isotretinoin: antimicrobial activity against Propionibacterium acnes and dermatokinetic modelling. MoL Pharm 2013;10(5):1958-63.

63. Ghate VM, Lewis SA, Prabhu P, Dubey A, Patel N. Nanostructured lipid carriers for the topical delivery of tretinoin. Eur J Pharm Biopharm. 2016; 108:253- 61.

64. Jain A, Garg NK, Jain A, Kesharwani P, Jain AK, Nirbhavane P, Tyagi RK. A synergistic approach of adapalene-loaded nanostructured lipid carriers, and vitamin C co-administration for treating acne. Drug Dev Ind Pharm. 2016;42(6): 897-905.

65. Kelidari HR, Saeedi M, Hajheydari Z, Akbari J,Morteza-Semnani K, Akhtari J, Valizadeh H, AsareAddo K, Nokhodchi A. Spironolactone loaded nanostructured lipid carrier gel for effective treatment of mild and moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind, prospective trial. Colloids Surf B Bio interfaces 2016; 146:47-53.

66. Lucky AW, Sugarman J. Comparison of micronized tretinoin gel 0.05% and tretinoin gel microsphere 0.1% in young adolescents with acne: a post hoc analysis of efficacy and tolerability data. Cutis 2011;87(6):305-10.

67. Leyden J, Wortzman M, Baldwin EK. Tolerability of clindamycin/tretinoin gel vs. tretinoin microsphere gel and adapalene gel. J Drugs Dermatol. 2009;8(4):383-8.

68. Leyden JJ, Tanghetti EA, Miller B, Ung M, Berson D, Lee J. Once-daily tazarotene 0.1 % gel versus once-daily tretinoin 0.1 % micro sponge gel for the treatment of facial acne vulgaris: a double-blind randomized trial. Cutis. 2002;69(2 Suppl):12-9.

69. Karen R, Wolfgang F, Michael H. Use of PVP Iodine liposomes for treatment of acne. 2012. preuzeto 23.1.2021. https://patents.justia.com/patent/20120294933

70. Lei H, Wang Q. Application of ginkgo extract manometer liposomes in acne removing and dermatosis treatment (2014.) Preuzeto 23.1.2021. https://patents.google.com/patent/CN103751231A/en

71. Krysztof C, Hanna W. Solid lipid nanoparticles of roxithromycin for hair loss or acne (2014.) Preuzeto 23.01.2021. https://patentimages.storage.googleapis.com/81/34/d5/e735b5454eaf85/WO2014077712A1.pdf

72. Wei K, Law Y, Lin, J. Anti-acne microemulsion system and preparation method thereof (2015) preuzeto 23.1.2021. https://patents.google.com/patent/CN104523473A/en

73. Floor L, Hou D, Feng, Y, Shen, F, Rao Y, Fang LS, Shen Y. Compound aloe microemulsion composition and its preparing method (2007). Preuzeto: 24.1.2021. https://patents.google.com/patent/CN1292728C/en

74. Kaur, IP, Verma MK. Process for preparing solid lipid sustained release nanoparticles for delivery of vitamins (2014.) Preuzeto: 24.1.2021. https://patentimages.storage.googleapis.com/98/81/4b/35d0cf31959f09/US20140348938A1.pdf

75. Karl TK, Karl-Heinz N, Rainer P, Uwe M, Wolfgang M, Monika SK. Preparation for the topical application of anti-androgenically active substances (2003.) Preuzeto:24.1.2021. https://patentimages.storage.googleapis.com/77/97/a0/24f77a75e23c55/CA2483786C.pdf

76. Ulhas RD., Nitin, BB, Sunil SC, Girish RT, Akhilesh DS., Prashant D. Topical formulation comprising adapalene microspheres and clindamycin. (2009.) Preuzeto: 24.01.2021. https://patents.google.com/patent/WO2009116086A3/en

77. Hamidreza K, Majid S. Topical nanodrug formulation. (2017.) Preuzeto: 24.1.2021. https://patentimages.storage.googleapis.com/73/03/da/f33e6dd279dd95/US20170020896A1.pdf

8. POPIS KRATICA

IGF-1 - inzulinu sličan faktor rasta-1

P. acnes – Propionibacterium acnes

BPO – benzoil peroksid

SC – *(stratum corneum)* rožnati sloj