

Akne Vulgaris Tedavisinde Kullanılan Dozaj Şekilleri: Geleneksel Derleme

Dosage Forms Used in the Treatment of Acne Vulgaris: Traditional Review

^{1b} Esra DEMİRTÜRK^a, ^{1b} Seher ÖZYILMAZ^b, ^{1b} Tilbe ÇEVİKELLİ^c

^aÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, Biyofarmasötik Farmakokinetik BD, Adana, Türkiye

^bÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Adana, Türkiye

^cBahçeşehir Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Akne vulgaris (AV), özellikle ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde sıkça görülen, sebase bezlerin ve kıl foliküllerinin inflamasyonu ile karakterize kronik bir cilt hastalığı olup tedavisinde farklı ilaç şekilleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, AV tedavisinde kullanılan ilaç şekillerini, bu etken maddelerin etkinliğini ve klinik uygulamalara yansımalarını kapsamlı bir şekilde ele almaktadır. Tedavide en sık kullanılan topikal etken maddeler arasında klindamisin, tretinoin, azelaik asit, dapson ve salisilik asit bulunmaktadır. Klindamisin %1 solüsyon veya jel formunda kullanıldığında antibakteriyel etkisi sayesinde akne lezyonlarını azaltırken, tretinoin %0,025 formunda hücre yenilenmesini hızlandırarak komedon oluşumunu engellemektedir. Azelaik asit antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özellikleriyle hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar akne lezyonlarına karşı etkili olup, %5 dapson jeli ise özellikle hassas cilt tipleri için iyi tolere edilen bir seçenektir. Ayrıca salisilik asit türevleri, gözeneklerin temizlenmesini sağlayarak akne oluşumunu önlemektedir. Bunların yanı sıra eritromisin ve benzoil peroksit kombinasyonları, topikal akne tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Benzoil peroksit, antibakteriyel bir ajan olup, eritromisin ile kombinasyonu direnç gelişimini önlemeye yardımcı olmaktadır. Ayrıca salisilik asit ile A vitamini türevlerinin kombinasyonu, cildin yenilenme sürecini destekleyerek akne lezyonlarının daha hızlı iyileşmesini sağlamaktadır. Bu derleme çalışması, AV tedavisinde kullanılan çeşitli ilaç şekillerinin etkinliğini analiz ederek, mevcut tedavi seçenekleri hakkında kapsamlı bir bakış açısı sunmayı amaçlamaktadır. Çeşitli sistemik ve topikal etken maddelerin avantajları ve potansiyel istenmeyen etkileri değerlendirilerek, hasta bazlı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

ABSTRACT Acne vulgaris (AV), particularly observed during adolescence and early adulthood, characterized by inflammation of the sebaceous glands and hair follicles. Various dosage forms are widely utilized in its treatment. This study comprehensively examines the dosage forms employed in the treatment of AV, the efficacy of these agents, and their implications for clinical practice. The most commonly used topical agents in AV treatment include clindamycin, tretinoin, azelaic acid, dapsone, and salicylic acid. When used in a 1% solution or gel form, clindamycin exerts an antibacterial effect, reducing acne lesions, while tretinoin at a 0.025% concentration accelerates cell renewal and prevents comedone formation. Azelaic acid, with its anti-inflammatory and antimicrobial properties, is effective against both inflammatory and non-inflammatory acne lesions, whereas 5% dapsone gel is a well-tolerated option, particularly for individuals with sensitive skin. Salicylic acid derivatives help prevent acne formation by promoting pore cleansing. Furthermore, combinations of erythromycin and benzoil peroxide play role in topical acne treatment. Benzoil peroxide, as an antibacterial agent, helps prevent the development of resistance when combined with erythromycin. Moreover, the combination of salicylic acid with vitamin A derivatives supports the skin renewal process, facilitating the healing of acne lesions. This review aims to analyze the efficacy of various dosage forms used in AV treatment, providing a comprehensive perspective on available therapeutic options. By evaluating the benefits and potential side effects of different topical agents, this study aims to contribute to the development of patient-centered treatment approaches, ultimately enhancing the effectiveness and safety of acne management strategies.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris; dozaj şekilleri; sistemik; topikal

Keywords: Acne vulgaris; dosage forms; systemic; topical

Correspondence: Tilbe ÇEVİKELLİ

Bahçeşehir Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye

E-mail: tilbecevikelli@hotmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 08 Feb 2025

Received in revised form: 16 Apr 2025

Accepted: 21 Apr 2025

Available online: 30 Sep 2025

2630-5569 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Akne vulgaris (AV), kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. AV, yağ bezlerinin dolaşımdaki androjenlerin normal seviyelerine karşı aşırı duyarlılığı sonucu gelişmekte olup, patogenezi açısından multifaktöriyel bir hastalıktır. AV, dünya çapında tüm hastalıklar arasında en sık görülen 8. hastalık olup her ırktan ve cinsten bireyde görülebilmektedir.¹ Akne, genellikle ergenlik döneminde başlamakta olup ergenlerin yaklaşık %85'ini etkilemektedir.² Ancak birçok yaş grubunda ortaya çıkabilir ve erişkinliğe kadar devam edebilmektedir. Hastaların yaşadığı fiziksel, sosyal, psikolojik ve ekonomik sorunlarla bir araya geldiğinde, önemli bir küresel hastalık yükünün olduğu bilinmektedir.³

“Küresel Hastalık Yüğü” çalışmasına göre 1990 yılında AV'nin küresel yaygınlığı, 100.000 kişide 8.563,4 iken, 2021 yılında 100.000 kişide 9.790,5'e yükseliş göstermiştir ve yıllık ortalama yüzdelik değişimi 0,43 olarak rapor edilmektedir. AV'nin yaşa göre standardize edilmiş yaygınlık oranı, 2021 yılında genç kadınlarda genç erkeklerle oranla %25 daha yüksek bulunmuştur. Ergenler ve genç erişkinler arasındaki yaygınlığı daha yüksek olup 30 yaş üzerinde önemli ölçüde azalmaktadır.⁴

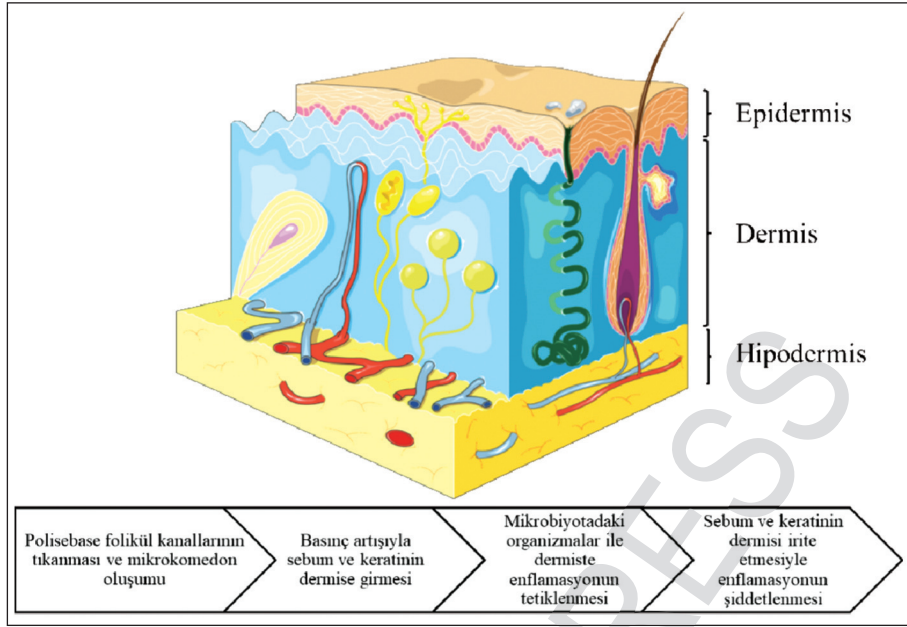
AKNE VULGARİS PATOFİZYOLOJİSİ

AV'nin yaygın cilt belirtileri; komedonlar, papüller, püstüller, kistler, nodüller ve yara izleridir.⁵ Akne gelişiminde ilk aşama, pilosebace folikül kanallarının tıkanması, yani mikrokomedon oluşumudur. Mikrokomedonlar, infrainfundibular duktustaki keratinositlerin ve korneositlerin hem proliferasyonu hem de retansiyonu sonucu oluşmaktadır. Foliküler keratinizasyonun bozulmasıyla kanal içinde keratin birikir ve sonrasında komedon olarak gözlenen foliküler tıkaçlar oluşmaktadır. Foliküler tıkaçların oluşmaya başlaması, ergenlik döneminde sebace bez salgısının artması ile eş zamanlı gerçekleşmektedir. Dolayısıyla sebum artışı, foliküler kanal içindeki keratin yapısının artmasına ya da yapısının bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir. Sebum miktarı artarken içerisindeki linoleik asit gibi esansiyel yağ asitlerinin miktarı sabittir ve miktarları oransal olarak azalmaktadır. Bu durum, foliküler diskeratinizasyonu tetikleyerek AV'nin noninflamatuvar lezyonları olan komedonların oluşumunu; androjenin artmasıyla

sebum üretiminin artmasını, foliküler keratinizasyonun bozulmasını ve foliküler tıkaçların oluşması basamaklarındaki ilerlemeyi doğurmaktadır. Foliküler tıkaçlar, sebumun deri yüzeyine akışını önler ve tıkaç gerisinde basıncın artması foliküler epitelin parçalanmasına, sebumdan ve keratinden oluşan içeriğin dermise girmesine neden olmaktadır. Bu içerik dermiste, yabancı madde olarak algılanıp inflamasyonu tetiklemektedir. Erken inflamatuvar lezyonlarda foliküler epitelin sağlam olduğu ancak geç inflamatuvar lezyonlarda parçalandığı histopatolojik incelemelerle gösterilmiştir.⁶ Sebum ve keratinin, dermisi irrite etmesi inflamasyonun nasıl şiddetlendiğini açıklamaktadır.

Inflamasyonu başlatan etmen ise mikroorganizmalardır. AV'de en önemli rolü oynayan *Cutibacterium acnes* (eski adıyla *Propionibacterium acnes*) mikroorganizmasıdır. Pilosebace biriminin normal florasında yer alan *C.acnes*; lipaz, proteaz, hiyaluronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek, serbest yağ asitlerinin oluşumunu artırıp komedon oluşumu ve inflamatuvar reaksiyonların oluşumuna neden olmaktadır. AV patofizyolojisinde rol oynayan diğer mikroorganizmalar *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* ve *Malassezia furfur*'dur. Bu mikroorganizmalara rağmen AV'nin enfeksiyöz veya bulaşıcı bir hastalık olduğu söylenemez. Hastalıkta etken olan mikroorganizmalar, kişinin kendi mikrobiyotasıdır. Enfeksiyon varlığı antimikrobiyal ajanlarla eradike edilirken, AV tedavisinde mikrobiyal kolonizasyonu azaltan antibiyotikler işe yarası da yeterli olmadığı kanıtlanmıştır. Çünkü AV'nin temelinde yatan sorun foliküler tıkaçlardır.²

Cildin mikrobiyota dengesi AV'de oldukça önemlidir çünkü *C. acnes* yanında *S. pyogenes*, *S. epidermidis* ve *M. furfur* gibi başka mikroorganizmalar da ciltte kolonize olabilmektedir. *S. epidermidis*, süksinik asit salımı, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör- α üretimini baskılayarak ciltteki *C. acnes* sayısını sınırlamaktadır. *C. acnes* ise propiyonik asit salgısı yoluyla pilosebace folikülün asidik pH'sini koruyarak *S. aureus* ve *S. pyogenesi* sınırlamaktadır. Bu nedenle disbiyozis cilt bariyerini etkileyebilmekte ve inflamasyona neden olabilmektedir. *M. furfur* mantarı ise yağ asitlerini parçalar, cilde tahriş edici kimyasallar salar; alerjen proteinler ve peptidler salgılayarak sürece dâhil olmaktadır.⁵ AV patofizyolojisini özetleyen şema Şekil 1'de sunulmuştur.



ŞEKİL 1: AV patofizyolojisinin şematik gösterimi.⁷

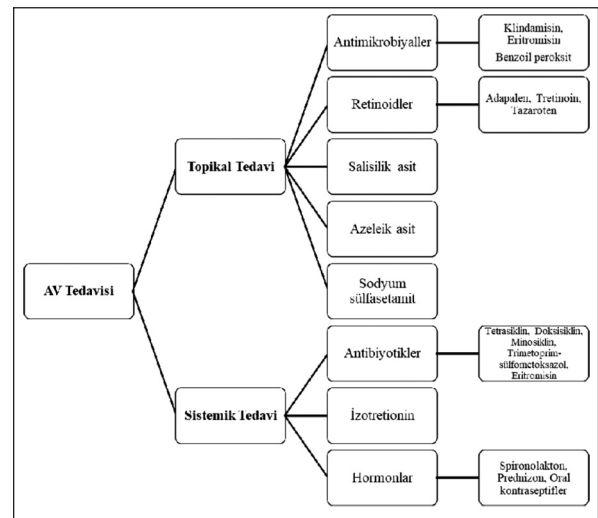
AV: Akne vulgaris

AKNE VULGARİS TEDAVİSİ

AV için mevcut tedavi seçenekleri arasında topikal tedaviler (reçetesiz veya reçeteli), sistemik antibiyotikler, hormonal etken maddeler, oral izotretinoin, diyet ve çevresel müdahaleler yer almaktadır. AV tedavi seçeneklerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, akne bakımının potansiyel tedavi faydaları ve riskleri, akne tutulumunun şiddeti, kapsamı ve bölgesi, tedavi maliyetleri, hasta tercihleri ve diğer faktörlere göre kişiselleştirmek için ortak karar alma önemlidir.¹

AV tedavisinde, daha önce yapılmış tedavilerin tümü doz, zamanlama, kombinasyonlar, istenmeyen etkiler ve tedaviye yanıt araştırılmalıdır. Tedavide başarısızlık, ilaç etkileşimlerinden, tedaviye uyumsuzluktan, eşlik eden hastalıklardan veya antibiyotik direncinden kaynaklanabilmektedir. Lezyonların nasıl oluştuğu, tedavi süresi, oluşabilecek istenmeyen etkiler, topikal uygulamaların nasıl yapılacağı, topikal ve oral tedavinin günlük kullanımının hastaya anlatılması tedaviye uyum için oldukça kritiktir. Hasta yalnızca verilen tedaviyi uygulamalı ve reçetesiz satılan ve kurutma potansiyeli olan temizleyicilerden

ve antimikrobiyal [benzoil peroksit (BP) içeren] sabunların kullanımından kaçınılmalıdır.^{8,9} Güncel olarak kullanılmakta olan topikal ve sistemik tedavi seçenekleri Şekil 2’de şematik olarak sunulmuştur.



ŞEKİL 2: AV tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik ajanların şematik gösterimi

AV: Akne vulgaris

TOPİKAL TEDAVİ

Topikal tedaviler kullanım kolaylığı, doğrudan cilt üzerine etkileri ve minimal sistematik istenmeyen etkileri nedeniyle sık başvurulun, reçeteli veya reçetesiz ilaçları içermektedir. Topikal tedavi, genelde hafif ve orta şiddetteki akne monoterapi, kombinasyon tedavisi ve idame tedavisi olarak kullanılmaktadır.

Topikal akne tedavisinde kullanılan geleneksel ilaç şekilleri, etken maddenin cilt yüzeyine doğrudan uygulanmasını sağlayarak lokal etki gösterir ve sistematik istenmeyen etkileri en aza indirir. Bu etken maddeler; jel, krem, losyon, merhem, çözelti, yıkama jeli gibi çeşitli farmasötik formlarda üretilebilir. Jeller, genellikle alkol veya su bazlı yapılar olup ciltte hızla kuruyarak yağlı bir his bırakmamaları nedeniyle özellikle yağlı ve akneye eğilimli ciltlerde tercih edilir. Kremler, su ve yağ fazlarının emülsiyonu şeklindedir; cildi nemlendiren etkileriyle daha kuru veya hassas cilt tipleri için uygundur. Merhemler, yüksek yağ içeriği sayesinde oklüzif bir bariyer oluşturarak ilacın deriyle daha uzun süre temasını sağlar; ancak bu özellikleri nedeniyle AV tedavisinde daha sınırlı kullanılır. Losyonlar, merhem ve kremlere göre daha düşük viskoziteleri sayesinde cilt yüzeyinde geniş bir alana kolayca uygulanabilir ve vücut aknelerine uygulamada avantaj sağlar. Solüsyonlar, sıvı formda olup özellikle saçlı deri gibi bölgelerde kullanım kolaylığı sağlar. Yıkama jelleri, cilt temizliğini sağlarken aynı zamanda tedavi edici etken maddeleri içererek, destekleyici veya önleyici bakımda fayda sağlayabilmektedir.¹⁰ Bu çeşitli farmasötik formlar,

hastanın cilt tipi, lezyonun lokalizasyonu ve tedaviye uyum gibi bireysel faktörlere göre seçilerek tedavinin etkinliğini artırır.

Topikal uygulamada en sık görülen istenmeyen etki cilt tahrişi olup en fazla BP ve retinoidlerde görülmektedir. Cilt tahrişinin şiddeti kullanılan topikal etken maddenin konsantrasyonuna, taşıyıcı formülasyona, uygulama şekline göre değişiklik göstermekte olup ilaçtan yararlanım oranını doğrudan etkilemektedir. Topikal antibiyotikler *C. acnes* direnci sebebiyle kombinasyon tedavi olarak uygulanmaktadır. Topikal tedaviler önleyici olmakla birlikte etkinliklerini değerlendirmek için 6-8 hafta gerekmektedir. Akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan topikal etken maddeler Tablo 1’de özetlenmiştir.⁹ Tedavide kullanılan topikal etken maddelerin gebelik kategorileri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Benzoil Peroksit: Güçlü antibakteriyel etkisi olan ve sıklıkla inflamatuvar akne tedavisinde kullanılan ajandır. BP deriyi irrite edebilmekte ve soyulmaya yol açabilmektedir. Nadiren kontakt dermatite sebep olmaktadır ve bu durum kendini daha çok kaşıntı olarak göstermektedir. Hamilelikte C kategorisindedir.

Topikal Antibakteriyeller: Topikal klindamisin ve eritromisin formülasyonları mevcuttur. Bu tedaviler, iyi tolere edilebilir olsa da gebelik kategorisi B’dir ve artan antibiyotik direncinden dolayı tek başına kullanımı önerilmemektedir.

Kükürt, Sodyum Sülfasetamid, Rezorsin ve Salisilik Asit: BP, retinoidler ve antibiyotikler bu eski tedavilerin yerini almış olsa da yeni tedaviler to-

TABLO 1: Akne tedavisinde yaygın kullanılan topikal ajanlar

Antimikrobiyaller	Klindamisin: Jel solüsyon, losyon ve bantlar (%1) Eritromisin: Solüsyon, jel, merhem (%1,5-2) Benzoil peroksit: Jel, losyon, krem, yıkama, sabun (%2,5- 10) Kombinasyon: Benzoil peroksit+klindamisin, benzoil peroksit+eritromisin, benzoil peroksit+çinko
Retinoidler	Adapalen: Krem, jel, solüsyon ve bantları (%0,1) Tretinoin: Krem (%0,025, %0,05, %0,1), jel (%0,01 %0,025), sıvı (%0,05), mikroküre (%0,1 ve %0,04 jel), polimerize (%0,025 krem, %0,025 jel) Tazaroten: Krem veya jel (%0,05, %0,1)
Azelaik asit	%20 krem
Sodyum sülfasetamid	Kükürt kombinasyonları, jel, losyon ve yıkama
Salisilik asit	Jel, krem, losyon, köpük, solüsyon (%1-2)

TABLO 2: AV Tedavisinde kullanılan topikal etken maddelerin gebelik kategorileri.¹¹

Etken Madde	Gebelik Kategorisi
Klindamisin	B
Eritromisin	B
Benzoil peroksit	C
Adapalen	C
Tretinoin	C
Tazaroten	X
Azelaik asit	B
Sodyum sülfasetamid	C
Salisilik asit	C

AV: Akne vulgaris

lere edilemediğinde kullanılabilir. Sülfasetamid, alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Azelaik Asit: Azelaik asit dikarboksilik asit türüdür ve istenmeyen etkileri oldukça azdır. Hem komedonal hem inflamatuvar akne de hafif etkilidir.⁹

Sevimli Dikicier ve ark., topikal akne tedavisine hastaların uyuncunu ve uyumsuzluk nedenlerini incelemiştir. Tedaviyi bırakma çoğunlukla retinoidler (%40), BP kombinasyonları (%44,1) ve retinoid kombinasyonları (%60) kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bırakma nedenlerinin ise sırasıyla %50, %33,3 ve %65,7 oranlarında istenmeyen etkilerden kaynaklı olduğu bulunmuştur. AV tedavisine yanıt alamadığı için bırakan hastaların %67,5'inin antibakteriyel ve %60,7'sinin BP kombinasyonları kullanan hastalar olduğu bildirilmiştir.¹²

Lam Hoai ve ark., orta şiddette aknesi olan 1.029 hastada topikal tedaviye uyuncu araştırmışlardır. Bu çalışmada kullanılan topikal ajanlar; azelaik asit, adapalen, adapalen %0,1 ve BP %2,5 kombinasyonu, klindamisin %1,2 ve tretinoin %0,025 içermektedir. Hastalar, 2 veya 3 aylık tedavi sonrasında %50 oranında tedaviye bırakmıştır. Tedaviyi bırakma nedeni %52 oranında etkisizlik olarak bildirilmiştir.¹³

SİSTEMİK TEDAVİ

Orta ve şiddetli inflamatuvar akne de sistemik tedavi kullanılmaktadır. Oral antibiyotikler, izotretinoin, oral kontraseptifler, antiandrojenler ve prednizolon gibi kortikosteroidler sistemik tedavide kullanılan ajanlardır. Tablo 3'te yaygın kullanılan sistemik etken maddeler özetlenmiştir.⁹

TABLO 3: AV tedavisinde yaygın kullanılan sistemik ajanlar

Antibiyotikler	Tetrasiklin, 250-500 mg Doksisisiklin, 50-100 mg Minosiklin, 50-100 mg Trimetoprim-sülfametoksazol,eritromisin, 250-500 mg
İzotretinoin	0,5-1,0 mg/kg/gün
Hormonlar	Spironolakton, 50-200 mg Prednizon, 2,5-5 mg Oral kontraseptifler

AV: Akne vulgaris

Oral Antibiyotikler: Sistemik antibiyotikler yıllardır orta ve şiddetli inflamatuvar akne tedavisinin temel taşıdır. Oral antibiyotik kullanımında klinik sonuç alamama, bakteriyel direnç gelişimi ve cilt mikrobiyomunda değişiklik gibi riskler bulunmaktadır. Bakteriyel direnci en aza indirmek için; kullanım süresi sınırlandırılıp topikal retinoid veya BP'nin tedaviye eklenmesi önerilirken monoterapi kesinlikle önerilmemektedir.¹

AV hastalarında yapılan antibiyotik kullanımına ilişkin hasta farkındalığı anket sonucuna göre, hastaların %80'i antibiyotik direncinin farkında olduklarını ve antibiyotik dışı tedavileri denemeye istekli olduklarını, ancak çoğunun bu tür tedavilerin mevcut olduğunu bilmedikleri belirlenmiştir.¹⁴

İzotretinoin: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından 1982 yılında onay alan izotretinoin, yağ bezlerinin apoptozunu indükleyerek şiddetli akne ve diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen orta şiddetli akne de reçete edilen şimdikiye kadarki en etkili ilaç olarak kabul edilmektedir.¹⁵ İzotretinoin kullanımından sonra akne tekrarlama tehlikesi düşüktür ancak hiperandrojeni olan kadınlarda daha yüksek olarak bildirilmiştir. Aylık gebelik testi ve kolesterol, trigliserid ve karaciğer enzimleri testi ile sıkı bir kontrasepsiyon kullanımı gerektiren teratojenik bir ilaçtır. İzotretinoin alan hastalarda en sık gözlenen depresif bozukluk olmakla birlikte psikiyatrik olumsuzluklar bildirilmiştir.¹⁶ İzotretinoin tedavisinde hastanın uyuması gereken sıkı doğum kontrol programı hasta uyuncunu azaltır, ayrıca hiperandrojenisi olan kadın hastalarda yanıt düşük olmaktadır. Bu nedenle spironolakton, oral izoretinoine göre daha değerli ve güvenli bir alternatif niteliği taşımaktadır.

TABLO 4: Akne vulgaris tedavisi için geliştirilen formülasyonlar

Kaynaklar	Uygulama yolu	Dozaj şekli	Etken Madde	Bulgular	Sonuç
23	Topikal	Etozomal jel formülasyonu	Karanjin (Pongamia pinnata tohumlarından elde edilen bir biyoaktif furanoflavon)	Vezikül boyutu 140,87±2,35 nm, enkapsülasyon etkinliği %71,41±2,74.	Karanjin çözeltisi ile karşılaştırıldığında permeasyonun 1,9 kat ve deride depolanması 2,4 kat artış göstermektedir.
24	Topikal	Nanoemülsiyon formülasyonu	Tretinoin	Damlacık boyutu 116,2±0,07 nm, PDI 0,105±0,006, zeta potansiyel -47,1±11,17 mV, enkapsülasyon etkinliği %99,01.	Nanoemülsiyon formülasyonunun porfirin (Bakteriyel porfirinlerin proinflamatuvar olduğu ve yüksek seviyelerinin iltihaplı cilt hastalıklarıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir) üretiminin boyutu 6 haftalık tedaviden sonra %1,4±1,34'ten %0,3±0,74'e düşmüştür, tretinoin %0,05 emülsiyonunda ise %1,2±1,45'ten %0,64±0,83'e düşmüştür. Ayrıca porfirin üretiminin miktar ve hacmi de 6 haftalık tedaviyle önemli derecede azalmıştır.
25	Topikal	Niozom formülasyonu	KMP ve BP	Enkapsülasyon etkinliği KMP için %81,5±7,4 ve BP için %95,6±3,5.	KMP salını hızı BP'den daha yüksek bulunmuştur. Formülasyondaki kolesterol miktarı arttıkça enkapsülasyon etkinliği de artış göstermiştir. %30 kolesterole BP için %90,1±5,9 iken KMP için 71,8±9,2 bulunmuştur.
26	Topikal	Transetozomal jel formülasyonu	Nadifloksasin	Enkapsülasyon etkinliği %80,12, vezikül boyutu 156,1 nm, zeta potansiyel 33,23 mV.	Transetozomal jel formülasyonunun penetrasyonunu (%58,92) müshahaz nadifloksasin krem (%26,4) ve nadifloksasin jel (%38,69) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek belirlenmiştir.
27	Topikal	Polimerik misel formülasyonu	Dapson	Ortalama misel boyutu 442,722 nm, PDI 0,102-0,563, ilaç içeriği %85'in üzerinde.	Dapson yükü misel çözeltisinin 6 saat sonra kümülatif ilaç salımı %98,11 iken, jelde %81,67 olduğu gösterilmiştir.
28	Topikal	NLV jel formülasyonu	Adapalen ve Likopen	Enkapsülasyon etkinliği adapalen %81,31±1,3 ü ve likopen %78,8±1,4, partikül boyutu 208±5,1 nm, zeta potansiyel -21,18 mV.	Jel formülasyonu ile karşılaştırıldığında NLV bazı jelde subepidermal bölgede daha yüksek lokalizasyon olduğu gösterilmiştir. Adapalen NLV jelin epidermis geçirgenliği ~%72 iken adapalen ve likopen NLV jelin ~%76 müshahaz jelin ise %48 olduğu bulunmuştur.
29	Topikal	Mikrosünger jel formülasyonu	Adapalen	Enkapsülasyon etkinliği %97,3±1,64, partikül boyutu 318±1,1 µm, pH değeri 6,9±0,09, 24 saat kümülatif ilaç salımı, %75,1±1,4.	Polimer karışımındaki Eudragit RS100'un partikül büyüklüğü üzerinde önemli bir antagonistik etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Nükleer faktör kappa B piyasadaki jel formülasyonuna göre yaklaşık 6 kat azalmıştır.
30	Topikal	Biyoadezif film formülasyonu	Ramnopid	Biyoadezif kuvvet 0,0771±0,0023, pH 5,5, yoğunluk 1,97±0,08 g/ml, kalınlık 0,079±0,004 mm.	%0,3 ramnopid içeren biyoadezif polimer filmler %0,2 ve %0,1 olanla göre daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir. <i>in vitro</i> inhibisyon zon alanları ise sırasıyla 655,06 mm² 375,31 mm² ve 364,74 mm² bulunmuştur.
31	Topikal	Nanolipid taşıyıcı emüljel formülasyonu	Tretinoin	Partikül boyutu 118,5 nm, PDI 0,485, zeta potansiyel -44,7 mV.	Tretinoin içeren krem formülasyonu ile karşılaştırıldığında inflamatuvar olmayan akne lezyonlarının yüzdellik azalması, önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur.
32	Topikal	Mikroemülsiyon bazı hidrojel formülasyonu	Azelaiik asit ve çay ağacı yağı	Damlacık boyutu 357,4±0,02 nm, PDI <0,7, geçirgenlik> %90, zeta potansiyel -1,42±0,25 mV, viskozite 10,73 Pa.s.	%10 ala azelaiik asit içeren jel formülasyonu (102,49 µg/cm²) karşılaştırıldığında 24 saat sonrasında salınan kümülatif miktar (176,30 µg/cm²) artış göstermiştir. Ayrıca papül yoğunluğundaki ortalama yüzdellik azalma jel için, 72,69±4,67%, mikroemülsiyon bazı jel için %93,75±1,64 olarak bulunmuştur.
33	Topikal	Nanofibröz yama formülasyonu	Bikisel ekstrat (Centella asiatica, Portulaca oleracea and Houttuynia Cordata)	Enkapsülasyon etkinliği %89,5±97,7, fiber çapı 159,52±43,97 nm, higroskopisite %43,40±0,37.	Benzol peroksit ile karşılaştırıldığında vaskülarizasyon membranla temas halinde gelişmiş uyumluluk veya toler edilebilirlik göstermiştir.
34	Topikal	Nanopartikül formülasyonu	Timol	Partikül boyutu 174,0±0,6 nm, PDI 0,081±0,012, zeta potansiyel -28,3±0,8 mV, enkapsülasyon etkinliği %80,07±3,65	Timol nanopartikülü, timol içermeyenlere kıyasla, saç folikülü yoluyla cilt üzerinde sürekli salım ve yavaş oranda penetrasyon gösterip cilt içinde daha yüksek miktarlarda tutulmaktadır.
35	Topikal	Transförsom süspansiyon bazı jel formülasyonu	Adapalen ve C vitamini	Partikül boyutu 354,22 nm, PDI 0,753, zeta potansiyel 20,745 mV, enkapsülasyon etkinliği %50.	C vitamini içeren optimize edilmiş adapalen yükü transferzomal jel, müshahaz jele kıyasla daha iyi bir taşıyıcı olduğu bulunmuştur. Ayrıca veziküllerin daha iyi elastikiyet gösterdiği belirlenmiştir.
36	Topikal	Mikrosünger bazı jel formülasyonu	Tazaroten	Enkapsülasyon etkinliği %99,37±0,05, partikül boyutu 28,61±1,02 µm, pH 6,2±0,08, viskozite 23,914±36 cps.	Aynı formülasyonda 300 mg elil selüloz ve 200 mg elil selüloz içeren formülasyonlardan tazaroten salımı sırasıyla 9 saatte %87,63 ve 12 saatte %88,24 olarak bulunmuştur.
37	Topikal	Nanosünger formülasyonu	Azelaiik asit	Enkapsülasyon etkinliği %88,18±0,52, partikül boyutu 228,3±12,27 nm, zeta potansiyel -21,43±1,54 mV, PDI 0,141±0,096.	Geliştirilen formülasyonun, serbest ilaca kıyasla <i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Propionibacterium acne</i> üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur.

TABLO 4: Akne vulgaris tedavisi için geliştirilen formülasyonlar (devamı)

Kaynaklar	Uygulama yolu	Dozaj şekli	Etken Madde	Bulgular	Sonuç
38	Topikal	Poliamidamin dendirmer nano taşıyıcı jel formülasyonu	Adapalen	Enkapsülasyon etkinliği %33,7±1,6, ortalama partikül boyutu 256±12 nm, PDI 0,19±0,01.	%0,1 adapalen jel ile karşılaştırıldığında daha düşük dozda adapalen içermesine rağmen kl foliküllerinde ve tüm cilde yüksek penetrasyon gözlenmiştir.
39	Topikal	Mikro iğne formülasyonu	Azelaik asit	Mikro iğnelerin şekli konik 600 µm yükseklik, tabanda 200 µm çap ve 500 µm merkez aralık, %50 sıkıştırmayla 0,656 Nügne kuvveti.	%15 azelaik asit jelleriyle karşılaştırıldığında üstün transdermal geçiş gözlenmiştir.
40	Topikal	Mikro iğne formülasyonu	5-ALA	Partikül boyutu 24,88±0,14 nm, zeta potansiyel 1,8±0,23 mV	ALA krem formülasyonu ile karşılaştırıldığında inflamatuvar hücre infiltrasyonu önemli ölçüde azalma göstermiştir.
41	Topikal	Liyo tropik sıvı kristal jel formülasyonu	Azelaik asit	Partikül boyutu 184,2±8,82 nm, zeta potansiyel -16,1±3,28, PDI 0,235±0,04, enkapsülasyon etkinliği %73,37±2,89, viskozite 11,300 mPa.s.	%10 azelaik asit jel formülasyonu 24 saatte %59,88 ilaç salımı gösterirken liyo tropik sıvı kristal jel formülasyonu 24 saatte %95,24'lük bir ilaç salımı göstermiştir.
42	Topikal	Etozomal jel formülasyonu	Timokinon	Vezi kü l boyutu 105,2±8,0 nm, enkapsülasyon etkinliği %85,30±6,30.	Rodamin çözeltisi (konfokal lazer mikroskopi görüntülemesinde kontrol solüsyonu) sıçan derisinde 14,4 µm derinlikte sınırı kalmaktayken rodamin yüklü etozom formülasyonu sıçan derisinde 103,5 µm derinliğine kadar nüfuz etmiştir.
43	Topikal	Nano emü ljel formülasyonu	Timol	Damlacık boyutu 13,60±0,117 nm, PDI 0,197±0,008, zeta potansiyel -10,0 mV, pH 5,51±0,05.	Timol nano emü lsiyon formülasyonun difüzyon profili nano emü ljel formülasyonundan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak nano emü ljel formülasyonu sürekli bir salım özelliği göstermiştir.
44	Topikal	Transferzom jel formülasyonu	Dut yaprağı özütü	Vezi kü l boyutu 118,7 nm, zeta potansiyel -45,11 mV, PDI 0,389, kü rselin enkapsülasyon etkinliği %86,23±2,1.	Transferzomların foliküllerin bazı alanının sağ lam kısmına hızlı penetrasyon sağlamaktadır. Transferzom vezi kü lleri daha az sızıntı ve jelden sıvıya faz geçiş sıcaklığından daha yüksek hidrasyon sıcaklığı ve üstün bir enkapsülasyon verimliliği sağlamaktadır.
45	Topikal	Nanolif formülasyonu	Tretino in	Enkapsülasyon etkinliği %89, ilaç içeriğinin %37,80'ini 25 °C'de ilk 3 saatte salmıştır ve sonraki 4 gün boyunca kademeli bir ilaç salımı izlemiştir. 32 °C'de ise, ilaç içeriğinin %41,45'i ilk 3 saatte salınmıştır.	Elektroreğime nanolif tretino inin uzun süreli salımı sağlamaktadır. Formülasyonların buz dolabı koşullarında stabilitesi oda sıcaklığındaki stabilitesinden daha yüksek bulunmuştur.
46	Topikal	Nano yapı lı lipid taşıyıcı lı jel formülasyonu	Berberin	Partikül boyutu 132,5±10,34 nm, PDI 0,224±5,12, enkapsülasyon etkinliği %85,956±5,79, pH 6,8±0,62, yayılabilirlik 13,62±3,64 g.cmls.	Rodamin B hidroalkolik çözeltisi (konfokal lazer mikroskopi görüntülemesinde kontrol solüsyonu) cildin üst katmanlarıyla minimal yakınlık ve sadece 15 µm'ye kadar penetrasyon gösterirken Rodamin B ile yüklenen nano yapı lı lipid taşıyıcı lı jel formülasyonu 54,9 µm'ye kadar penetrasyonu ile cilde etkili olmuştur.
47	Topikal	Niozomal jel formülasyonu	Rosmarinik asit	Vezi kü l boyutu 495±5,12 nm, enkapsülasyon etkinliği %60±3,10, PDI 0,203±0,015, pH 6,4±0,159, yayılabilirlik 19,6±1,118 g.cmls.	Rosmarinik asit içeren jel formülasyonu (%15) karşılaşt ırıldığında niozomal jel formülasyonunda (%35) cilt penetrasyonu ciddi artış göstermiştir. Rosmarinik asit yüklü niozomal jel inflamasyonu 3 günde %58,16 inhibe edebilemekteyken rosmarinik asit çözeltisinde bu oran %40,9 bulunmuştur.
48	Topikal	Katı lipid nanopartikül jel formülasyonu	Adapalen	Partikül boyutu 148,3±2,5, PDI 0,169, zeta potansiyel 12 mV, enkapsülasyon etkinliği %89,90±1,2.	%0,5 adapalen tentür formülasyonu ile karşılaşt ırıldığında adapalenin sistematik alımı n en aza indirdiği veya önlediği gözlenmiştir. Tentür formülasyonundaki hızlı difüzyon ve epidermisteki yetersiz konsantrasyon katı lipid nanopartikül jel ile önlenmiştir.
49	Topikal	Emü ljel formülasyonu	Spironolakt on	Yayılabilirlik 20,16 g.cmls/n, viskozite 1,610 cps, şişme indeksi %11,18.	6 saat sonundaki <i>in vitro</i> ilaç salımı %78,47 bulunmuştur.
50	Topikal	Katı lipid nanopartikül formülasyonu	Spironolakt on	Partikül boyutu 88,9±5,3, PDI 0,356±0,058, zeta potansiyel -23,9±3,1, enkapsülasyon etkinliği %59,86±10,05.	Katı lipid nanopartiküllerinden sıçan derisine penetrasyon miktarı tek başına ilaca göre 1,6 kat daha fazla bulunmuştur. Katı lipid nanopartiküllerin daha yüksek oklüzyon ve stratum korneumun atma sınırlarına sahip olduğu ve dolayısıyla formülasyonda bulunan aktif bileşenlerin perikutan emilimini etkilediği gösterilmiştir.
51	Topikal	Kitozan kap lı nanolipid taşıyıcı formülasyonu	Spironolakt on	Partikül boyutu 238,4±0,74 nm, enkapsülasyon etkinliği %79,88±1,807.	Spironolakt on içeren nanolipid taşıyıcı nın kitozan ile kaplanması boyutunu, polidispersite indeksini, zeta potansiyelini ve yüklem verimliliğini artırmıştır.

TABLO 4: Akne vulgaris tedavisi için geliştirilen formülasyonlar (devamı)

Kaynaklar	Uygulama yolu	Dozaj şekli	Etken Madde	Bulgular	Sonuç
52	Topikal	Niozom formülasyonu	Dapson	Vezikül boyutu 2,47 µm, zeta potansiyeli -29,97.	Niozomlar 24 saatte daha yüksek oranda ilaç salımı ve diğer formülasyonlara kıyasla daha fazla enkapsülasyon etkinliği göstermiştir. Dapson niozomları haffi ertem ve post-inflamatuvar hiperpigmentasyon dışında minimal yan etkilere sahip güvenli, tolere edilebilir ve etkili formülasyon olduğu bildirilmektedir.
53	Topikal	Proniozom formülasyonu	Tretinoin	Ortalama vezikül boyutu 0,33±0,046 µm, zeta potansiyel 0,46, enkapsülasyon etkinliği %94,15±0,01.	Tretinoin %0,025 krem formülasyonu, iyi tanımlanmış ertem (skor: 1,50±0,534), tretinoin %0,025 jel iyi tanımlanmış ertem (skor: 1,70±0,755), tretinoin proniozomal jel ise yalnızca çok hafif ertem (skor: 0,143±0,377) göstermiştir.
54	Topikal	Lipozomal jel formülasyonu	Kürkürmin, Laurik asit, Azitromisin (Kürkürmin model ilaç seçilmiştir.)	Enkapsülasyon etkinliği %75,29±4,48, vezikül boyutu 98,85±7,04 nm, PDI 0,24±0,01, zeta potansiyel 13,90±3,18 mV.	Antibakteriyel aktivite laurik asit lipozomal jel formülasyonunda kürkürmin lipozomal jel formülasyonuna göre 1,5 kat daha fazla bulunmuştur. Sıçan kulak modelinde yapılan in vivo çalışmalarda, kürkürmin ve laurik asit lipozomal jelinin birlikte uygulanmasıyla placebo uygulanan gruba göre komedon sayısında ve stokinlerde (tümör nekroz faktör-α ve interlökin-1β) yaklaşık 2 kat azalma olduğu görülmektedir.
55	Topikal	Mikroemülsiyon bazlı jel formülasyonu	Tazaroten	Enkapsülasyon etkinliği %99,89±2,66, pH 6,86±0,02, iletkenlik 315,7±0,5, viskozite 37±0,05 cp, damlacık boyutu 20,01±1,28 nm, PDI 0,117±0,034.	%0,05 Tazaroten jel formülasyonu 72 saat sonunda orta derece ertem gösterirken hazırlanan formülasyonda ertem gözlenmemiştir. Mikroemülsiyon bazlı jel formülasyonunda ciltte tazaroten absorpsiyonu 47,33±0,82 µg, uygulanan dozun %9,5 tazaroten jel formülasyonundur, bu değer 35,00±1,73 µg, uygulanan dozun %7 olarak bulunmuştur.
56	Topikal	Etozomal hidrojel formülasyonu	RP	Vezikül boyutu 195,8±5,45 nm, zeta potansiyeli 1±2,85 mV, enkapsülasyon etkinliği %92,63±4,33.	RP süspansiyon formülasyonunun 24 saatlik ex vivo cilt permeabilitesi %42,95 iken etozom formülasyonunun %85,18±5,61 bulunmuştur. %0,05 tretinoin krem formülasyonuna kıyasla daha iyi tolere edilmektedir. ertem, soyulma, yanma ve pruritus gibi lokal tedaviyle ilişkili cilt reaksiyonları, %0,05 tretinoin krem formülasyonu ile tedavi edilen bölgede daha sık ve daha şiddetli gözlenmiştir.
57	Topikal	Aspazom formülasyonu	GA	Partikül boyutu 356,00±18,90 nm, zeta potansiyeli 33,80±0,28, PDI 0,142±0,12, enkapsülasyon etkinliği %63,51±2,19.	GA çözeltisine kıyasla 5,4 kat daha yüksek ex vivo cilt birikimi ve güçlü antioksidan potansiyel sağlamaktadır. Aspazom formülasyonu, 6,64 µg/mL gösteren GA çözeltisinin (kontrol) aksine, 63,22 µg/mL'lik önemli ölçüde yükseltilmiş bir IC50 değeri sergilemektedir ve serbest ilaca kıyasla serbest radikal temizlemede çok daha yüksek bir yetenek sağlamıştır.
58	Topikal	Nanopartikül bazlı fotosensitör jel formülasyonu	Hematopofirin IX gömülü gümüş	Işık yoğunluğu 20 mW/cm ² .	Işık yayan diyet ile 5 dk'lık aydınlatmadan sonra, 50 µg/mL ilk hibrit fotosensitizörler <i>S. epidermidis</i> için yaklaşık 5-log ve <i>P. acnes</i> için yaklaşık 4-log etkinliği göstermiştir.
59	Topikal	Spanlastik nanovezikül formülasyonu	Retinolk asit	Enkapsülasyon etkinliği %82,9±0,84, partikül boyutu 378,2±8,2 nm, PDI 0,826±0,07, zeta potansiyel -31,2±0,84.	Retinolk asitin transkütül içeren spanlastik formülasyonu ve transkütül içermeyen formülasyonunun ciltte birikimi piyasada bulunan %0,025 retinolk asit formülasyonuna göre sırasıyla 33,26 ve 16,68 kat artış göstermiştir.
32	Topikal	Etozomal jel formülasyonu	Azaleik asit ve çay ağacı uçucu yağı	Vezikül boyutu 399,3 nm, PDI 0,821, zeta potansiyeli +1,62 mV.	Testosteron kaynaklı papül yoğunluğundaki ortalama azalmalar %15 azaleik asit jel formülasyonunda %63,12±2,2, etozomal hidrojel formülasyonunda ise %78,80±3,0 bulunmuştur. Etozomal jel ile tedavi edilen grupta cilt soyulması ve deskuamasyon belirtileri görülmemiştir. Cilt tutulumu etozomal jel formülasyonunda 22,51 µg/cm ² , jel formülasyonunda 19,64 µg/cm ² bulunmuştur.
60	Topikal	Hidrojel formülasyonu	Azaleik asit	Viskozite 7943±62 m.Pa.s, pH 5,80±0,06, yayılabilirlik 7,15±0,04 cm, içerik teküzlüğü %96,01±0,38, sertlik 0,027±0,001 N, sıkıştırılabilirlik 0,175±0,005 N.mm.	Ex vivo geçirgenlikte ciltte biriken azaleik asit yüzdesi %20 azaleik asit krem için %9,38±0,65 iken hidrojelde %19,53±1,06 bulunmuştur. C. acnes'e karşı inhibisyon zon bölgesi çapı hidrojelde 32,35±0,15mm iken %20 azaleik asit krem için 24,50±0,90 mm olarak bulunmuştur.
61	Topikal	Blozom formülasyonu	Dapson	Enkapsülasyon etkinliği %84,52±6,44, partikül büyüklüğü 321,40±23,61nm, PDI 0,345±0,01.	Dapson yüklü blozomlar ve dapsonun alkolü solusiyonunun 24 saat sonra deride tutulan dapson miktarının sırasıyla 170,57±55,12 ve 120,24±10,7 µg/mL olduğu gösterilmiştir. Blozomlarla tedavi edilen deride tutulan ilacın yaklaşık 1,5 kat daha fazla olduğunu göstermektedir.
63	Topikal	Etozom bazlı krem formülasyonu	Azaleik asit	Enkapsülasyon etkinliği %94,48±0,14, vezikül boyutu 179,3±2,23 nm, PDI 0,665±0,02 ve zeta potansiyel -34,87±0,35 mV.	Azaleik asit etozomu bazlı kremi MİK ve MBC değeri 250 µg/mL iken mustahzar %20 azaleik asit kremi MİK değeri 250 µg/mL ve MBC değeri 500 µg/mL olarak gösterilmiştir. Bu çalışma, etozomal azaleik asit bazlı kremi daha iyi antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu kanıtlamıştır.

TABLO 4: Akne vulgaris tedavisi için geliştirilen formülasyonlar (devamı)

Kaynaklar	Uygulama yolu	Dozaj şekli	Etken Madde	Bulgular	Sonuç
64	Topikal	Bigel formülasyonu (hidro-jel ve organojel karışımı)	Doksisiklin hidrat	Damlıca boyutu 23.5 µm, pH 5.43-5.50, yayılabilirlik 7.73 g/cm ² s.	Doksisiklin hidrat yükü bigel formülasyonunun piyasadaki tetrasiklin merhemine (akne çapını 3.5 mm'den 1.20 mm'ye kadar azaltma) kıyasla daha etkili olduğu (akne çapını 4.9 mm'den 1.10 mm'ye kadar azaltma) bulunmuştur.
65	Topikal	NLC jel formülasyonu	Adapalen (A) ve AP	Enkapsülasyon etkinliği %87.29±1.6, partikül boyutu 268.3±2.5 nm, PDI 0.218±0.0012, zeta potansiyel -16.35±0.21 mV, NLC-A jel viskozitesi 30 Pa ve NLC-A-AP jel viskozitesi 9 Pa.	Adapalen NLC jel formülasyonu askorbil-6-palmitat çözeltisine eklenmiştir. Dört haftalık tedaviden sonra papül yoğunluğunun ortalaması (±SS) değerleri %0.1 adapalen tentürde 26 (±9), pazarlanan adapalen jelde 20 (±7), NLC-A jelde 14 (±7) ve NLC-A-AP jelde 6 (±3) olarak bulunmuştur.
66	Topikal	Lipid çekirdekli nanokapsül içeren hidrojel formülasyonu	Adapalen ve dapson	Partikül boyutu 194.9±0.42 nm, zeta potansiyel -15±1.2 mV, PDI 0.12±0.02, enkapsülasyon etkinliği dapson için %99.99 ve adapalen için %100, pH 7.6.	Adapalen, ilaç salımı sekiz saat sonra %12.5±0.04 bulunmuştur. İn vitro deri geçirgenlik çalışmaları adapalen için epidermiste 130.52±25.72 ng/mg ve dermiste 4.66±2.5 ng/mg ve dapson için epidermiste 73.91±21.64 ng/mg ve dermiste 4.08±0.85 ng/mg bulunmuştur.
67	Topikal	Niozom formülasyonu	Dapson	Partikül boyutu 325±1.4 nm, PDI 0.402±0.072, zeta potansiyel -25.6±0.2 mV, enkapsülasyon etkinliği %84.7±0.2.	Niozom formülasyonunun dermis tabakasında 84.6 µm'ye kadar ulaştığı bulunmuştur. 72 saat sonra inflamasyon azalma yüzdesi %2 eritromisin merhem formülasyonu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 5.2 kat yüksek bulunmuştur.
68	Topikal	Lipozom formülasyonu	PK RA ve SEM	Boş lipozomun boyutu 82 nm, dâhil edilmesiyle 112 nm, boş lipozoma SME dâhil edilmesiyle 66±0.4 nm, lipozom +PK+SEM 71±0.6 nm, PK ve SEM içeren lipozomun partikül boyutu 71.2±0.6 nm, zeta potansiyeli 31.3±1.5 mV, PDI 0.26±0.01, enkapsülasyon etkinliği %62.7±0.04.	SEM lipozomlarının MBK 15.63-31.25 µg/mL ve PK'nin eklenmesiyle MBK 7.81-15.63 µg/mL olmuştur. C. acnes'e karşı inhibisyon bölgesi SEM lipozomu için 8.3-14.5 mm arasında, bu lipozomlara PK eklenmesi inhibisyon bölgesini 8.8-17.3 mm'ye daha da genişletmiştir. RA kapsüllemesi lipozomlarda >%80'e ulaşabilecek iken SEM dâhil edilmesi kapsülleme yüzdesini %60'a düşürmüştür. Lipozomlara PK dâhil edilmesi, bakteriyel etki ve biyofilim eradikasyonunun duyarlılığını artırmaktadır.
69	Topikal	Nanokristal yüküli Polikaprolakton içeren Elektro-eğrilmiş nanofiber yama formülasyonu	Resveratrol	Nanofiberin akış hızı 3 mL/sa, elektrik voltajı 13 kV, uç-bölayıcı mesafesi 15 cm. Partikül boyutu 800 nm, PDI 0.4, zeta potansiyeli -8 mV, PCL nanofiberlerin ortalaması çapı 1340±560 nm.	Resveratrol nanokristallerinin çözünürlüğü, kaba toza kıyasla yaklaşık 5 kat artışı göstermiştir. 0.2 mg/cm ² resveratrol nanokristallerinin inhibisyon bölgesi 1.3±0.02 cm iken 1 mg/cm ² resveratrol nanokristallerinin 1.6±0.1 cm bulunmuştur. P. acnes'e karşı etkili antimikrobiyal aktivite gözlemlenmiştir.
70	Topikal	Lipozomal jel formülasyonu	Tetrasiklin ve tretinoin	Vezikül boyutu 166.4±4.87 nm, PDI 0.273±0.01, zeta potansiyel 16.0±0.80 mV, enkapsülasyon etkinliği tetrasiklin %86.8±0.68 ve tretinoin %88.1±0.50, pH 5.7±0.32.	<i>in vitro</i> salımı, tetrasiklin hidroklorik asit için %56.44 ve tretinoin için %58.44 oranında 24 saat boyunca sürmektedir. Tetrasiklin ve tretinoin lipozomunun MİK değeri 0.016 µg/mL iken lipozomal jel formülasyonunun MİK değeri 0.063 µg/mL bulunmuştur. Tetrasiklin ve tretinoin solüsyonunun MİK değeri ise 0.125 µg/mL'dir.
71	Topikal	Lipid bazlı misel formülasyonu	Flumazenil ve dapson	Partikül boyutu, 172.60±19.7 nm, viskozite 25.00±2.10, elektriksel ilekenlik 22.36±0.79 µs, PDI 0.39±0.02, zeta potansiyeli -0.119±0.04 mV.	<i>ex vivo</i> dilt geçirgenliği flumazenil için 320.06±16.45 µg/cm ² olarak bulunmuştur. Seçilen formülasyonlardan dapsonun salım oranı flumazeniden belirgin şekilde daha yüksektir. Bunun sebebi dapsonun salım ortamındaki çözünürlüğünün 7.02±0.026 mg/mL iken flumazeninin 1.33±0.013 mg/mL daha yüksek olması açıklanabilmektedir.
72	Topikal	Termoesansitif jel formülasyonu	Propolis etanolik özütü	Biyodezyon kuvveti 0.136±0.003 N.	Dermisin FTIR-PAS enilim spektrumları, 30 dk'lık dilt temasından sonra dermiste kontrol ile karşılaştırıldığında propolis etanolik özütünün karakteristik bantlarının dermiste bulunması, penetrasyon kapasitesini göstermektedir.

PDI: KMP; Kindamisin fosfat; BP: Benzil peroksit; NLV: Nanoyapılı lipid veziküller; ALA: Aminolevulinik asit; RP: Retinil palmitat; GA: Galik asit; SLN: Katı lipid nanopartikül; MİK: MBC: NLC: Nanoyapılı lipid taşıyıcı; AP: Askorbil-6-palmitat; SS: Standard sapma; PK: Proteinaz K; RA: Retinok asit; SEM: Minimum bakterisidal konsantrasyonu; PCL:

Kombine Oral Kontraseptifler: AV tedavisinde antiandrojenik etkilerinden ötürü kullanılan FDA onaylı gruptur. Kombine oral kontraseptifler (KOK), östrojen ve progestin bileşeni içermektedir. Özellikle östrojen içeren KOK'lar kadınlarda iltihaplı aknenin tedavisinde önerilmektedir. KOK'lar venöz tromboembolizm dâhil olmak üzere kardiyovasküler olaylar riskine bağlı, FDA tarafından verilen, siyah kutu uyarısı (Siyah kutu uyarısı, FDA'nın reçete ile satılan ilaç ve tıbbi cihazlar için en katı uyarısıdır; halkı ve sağlık çalışanlarını hastaneye yatış veya ölüm gibi ciddi yan etkilere karşı uyarır.) taşımaktadır.¹⁷ KOK kullanımı bazı kadınlarda meme kanseri ve serviks kanseri riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur.¹

Spironolakton: Oral spironolakton kullanımı, akne hirsutizm ve androjenik alopeside kadın hastalarda antiandrojenik etkilerinden ötürü kullanılmaktadır. Antiandrojen tedavisi görürken gebe kalınması erkek bir fetüsün feminizasyonuna yol açabileceği için oral kontraseptifle beraber kullanımı önerilmektedir. Spironolakton periferde **DHEA**'nın sebase bezindeki sitozol reseptörlerini kompetitif bloke ederek antiandrojen gibi davranmaktadır. Spironolaktonun özellikle geç dönem kadın aknesinde kullanımı FDA tarafından onaylanmamış olsa da hekimler tarafından reçete edilmektedir.¹⁸

Geleneksel krem, jel ve losyon formülasyonları uzun süredir kullanımda olsa da, bu sistemlerdeki etken maddelerin sınırlı penetrasyon, düşük biyoyararlanım gibi dezavantajları, etkinliği artırmaya yönelik daha yenilikçi taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesini teşvik etmiştir.¹⁹ AV tedavisinde, geleneksel ilaç şekillerinin sınırlılıklarını aşmak amacıyla son yıllarda çeşitli yeni ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemler, ilaçların hedef dokuya kontrollü ve etkin bir şekilde iletilmesini sağlayarak tedavi başarısını artırmayı amaçlar. Lipozomlar, nanosüngerler, nanoemülsiyonlar, katı lipid nanopartiküller [solid lipid nanoparticles (SLN)], nanoyapılı lipid taşıyıcılar [nanostructured lipid carriers (NLC)] ve mikro iğne sistemleri bu alanda öne çıkan başlıca yenilikçi taşıyıcılardır.²⁰ Lipozomlar, nanosüngerler, nanoemülsiyonlar, SLN, NLC ve mikro iğne sistemleri bu alanda öne çıkan başlıca yenilikçi taşıyıcılardır. Örneğin, lipozomlar çift katmanlı fosfolipid

yapıları sayesinde lipofilik ve hidrofilik ilaçları taşıyabilirken, SLN ve NLC gibi katı lipid bazlı sistemler özellikle yağda çözünürlüğü yüksek akne ilaçlarının stabilitesini artırmakta ve cilt penetrasyonunu iyileştirebilmektedir.^{20,21} Mikro iğne sistemleri ise derinin *stratum corneum* tabakasını minimal invazif bir şekilde geçerek ilacın doğrudan dermal tabakalara iletilmesi ile üstünlük sağlar.²² Bu sistemlerde etken madde, taşıyıcının çekirdek kısmına enkapsüle edilebileceği gibi, yüzeyine de adsorbe edilebilir. Bu yapılar genellikle nano boyutta tasarlandığı için, cilt bariyerini daha etkili şekilde aşabilirler. Tablo 4'te, akne tedavisinde kullanımı araştırılan modern taşıyıcı sistemler ve özellikleri özetlenmiştir.

SONUÇ

AV, dünya genelinde geniş bir etki alanına sahip olan ve özellikle ergenlik döneminde ortaya çıkan kronik bir cilt hastalığıdır. AV'nin yaygınlığı, fiziksel, sosyal, psikolojik ve ekonomik sorunlarla ilişkilendirilmesi, hastalığın bireyler üzerindeki etkisini daha belirgin hâle getirmektedir. Ergenlerin yaklaşık %85'ini etkileyen bu durum, 50 milyondan fazla bireyin tıbbi tedavi arayışıyla sonuçlanmakta ve önemli mali yükler getirmektedir. AV'nin etiyolojisi, yağ bezlerinin aşırı sebum üretimi ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi faktörlerle ilişkilendirilmekte, bu durumun tedavi gerektiren önemli bir sağlık sorunu olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde, AV tedavisinde yıllardır kullanılan farklı topikal ve sistemik ajanlar bulunmakla birlikte, geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlerin düşük penetrasyon ve düşük biyoyararlanım gibi kısıtları, modern ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarlanmasına ilgiyi artırmıştır. İlaç taşıma kapasitesini artıran ve kontrollü salım özellikleri sunan bu sistemlerin, AV'nin yüksek yaygınlığı ve bireyler üzerindeki çok boyutlu etkileri nedeniyle, araştırma sayıları artmaktadır. Mevcut tedavi yaklaşımlarının etkinliği ve güvenliği üzerine daha fazla bilimsel veri elde edilmesi, AV tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Esra Demirtürk, Seher Özyılmaz, Tilbe Çevikelli; **Tasarım:** Esra Demirtürk, Seher Özyılmaz, Tilbe Çevikelli; **Denetleme/Danışmanlık:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli; **Analiz ve/veya Yorum:** Esra Demirtürk, Seher Özyılmaz, Tilbe Çevikelli; **Kaynak Taraması:** Esra Demirtürk, Seher Özyılmaz, Tilbe Çevikelli; **Makalenin Yazımı:** Esra Demirtürk, Seher Özyılmaz, Tilbe Çevikelli; **Eleştirel İnceleme:** Esra Demirtürk, Tilbe Çevikelli.

KAYNAKLAR

1. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2024;90(5):1006.e1-1006.e30. PMID: 38300170.
2. Özlü E, Baykan A, Ertaş R. Akne Vulgaris etiopatogenezine genel bakış [An overview of etiopathogenesis of acne vulgaris]. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2018;8(1):44-51. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/duzcesbed/issue/34701/327050>
3. Del Rosso JQ, Kircik L. The primary role of sebum in the pathophysiology of acne vulgaris and its therapeutic relevance in acne management. J Dermatolog Treat. 2024;35(1):2296855. PMID: 38146664.
4. Zhu Z, Zhong X, Luo Z, Liu M, Zhang H, Zheng H, et al. Global, regional and national burdens of acne vulgaris in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2021: a trend analysis. Br J Dermatol. 2025;192(2):228-37. PMID: 39271178.
5. Polonini H, Zander C, Radke J. Cleoderm™ Clarifying Cream: a novel, topical vehicle using plant-based excipients and actives targeting acne and oily skin. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. 2021;11(4):381-99. <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=114301>
6. Thiboutot D, Del Rosso JQ. Acne vulgaris and the epidermal barrier: is acne vulgaris associated with inherent epidermal abnormalities that cause impairment of barrier functions? Do any topical acne therapies alter the structural and/or functional integrity of the epidermal barrier? J Clin Aesthet Dermatol. 2013;6(2):18-24. PMID: 23441236; PMCID: PMC3579484.
7. Smart Sevier Medical Art [Internet]. 2025 [Cited: 2025]. Available from: <https://smart.servier.com/>
8. Scharshmidt TC, Yost JM, Truong SV, Steinhoff M, Wang KC, Berger TG. Neurogenic rosacea: a distinct clinical subtype requiring a modified approach to treatment. Arch Dermatol. 2011;147(1):123-6. PMID: 21242409; PMCID: PMC3692271.
9. James WD, Berger TG, Elston DM. Aydemir EH, çeviri editörü. Andrews's Deri Hastalıkları: Klinik Dermatoloji. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008.
10. Garg T, Rath G, Goyal AK. Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery. Drug Deliv. 2015;22(8):969-87. PMID: 24456019.
11. Ly S, Kamal K, Manjaly P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation: a narrative review. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(1):115-30. PMID: 36447117; PMCID: PMC9823189.
12. Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. J Int Med Res. 2019;47(7):2987-92. PMID: 31122106; PMCID: PMC6683887.
13. Lam Hoai XL, De Maertelaer V, Simonart T. Real-world adherence to topical therapies in patients with moderate acne. JAAD Int. 2021;2:109-15. PMID: 34409359; PMCID: PMC8362275.
14. Del Rosso JQ, Rosen T, Palceski D, Rueda MJ. Patient awareness of antimicrobial resistance and antibiotic use in acne vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol. 2019;12(6):30-41. PMID: 31360286; PMCID: PMC6624010.
15. Failah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. Int J Dermatol. 2021;60(4):451-60. PMID: 32860434.
16. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Psychiatric adverse events in patients taking isotretinoin as reported in a food and drug administration database from 1997 to 2017. JAMA Dermatol. 2019;155(10):1162-6. PMID: 31268488; PMCID: PMC6613309.
17. Salvaggio HL, Zaenglein AL. Examining the use of oral contraceptives in the management of acne. Int J Womens Health. 2010;2:69-76. PMID: 21072299; PMCID: PMC2971728.
18. Patibandla S, Heaton J and Kyaw H. Spironolactone. 2020.
19. Ghosh M, Singh D, Singh A. Recent advancements in nanocarrier based therapy against acne: The role of biosurfactants and status of patents. Health Sciences Review. 2023;7:100088. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772632023000144>
20. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Noorizadeh K, Zadmehr O, Rasekh S, Mohammadi-Samani S, et al. Novel topical drug delivery systems in acne management: Molecular mechanisms and role of targeted delivery systems for better therapeutic outcomes. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2022;74:103595. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224722005068>
21. Dragicevic N, Maibach HI. Liposomes and other nanocarriers for the treatment of acne vulgaris: improved therapeutic efficacy and skin tolerability. Pharmaceutics. 2024;16(3):309. PMID: 38543203; PMCID: PMC10974767.
22. Xing M, Zhang S, Ma Y, Chen Y, Yang G, Zhou Z, et al. Preparation and evaluation of dissolving microneedle loaded with azelaic acid for acne vulgaris therapy. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2022; 75: 103667.
23. Ansari SA, Qadir A, Warsi MH, Mujeeb M, Aqil M, Mir SR, et al. Ethosomes-based gel formulation of karanjin for treatment of acne vulgaris: in vitro investigations and preclinical assessment. 3 Biotech. 2021;11(11):456. PMID: 34631355; PMCID: PMC8497663.
24. Sabouri M, Samadi A, Ahmad Nasrollahi S, Farboud ES, Mirrahimi B, Hasanzadeh H, et al. Tretinoin loaded nanoemulsion for acne vulgaris: fabrication, physicochemical and clinical efficacy assessments. Skin Pharmacol Physiol. 2018;31(6):316-23. PMID: 30199861.
25. Rezaeizadeh M, Eskinlou A, Pardakhty A, Pournamdari M, Daneshpajoo M. Preparation and physicochemical characterizations of niosomal benzoyl peroxide and clindamycin phosphate formulation for acne vulgaris. Journal of Pharmaceutical Innovation. 2024;19(1). DOI:10.1007/s12247-024-09807-z

26. Patil S, Dandagi PM, Kazi T, Hulyalkar S, Biradar P and Kumbar V. A DoE-based development and characterization of Nadifloxacin-loaded transethosomal gel for the treatment of acne vulgaris. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024; 10(1):46. <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-024-00616-2#citeas>
27. Rao MR, Deshpande S, Deshpande P. Dapsone-loaded mixed micellar gel for treatment of acne vulgaris. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(5):109. PMID: 37100968.
28. Jain AK, Mehta P. Fabrication and functional attributes of nanotherapeutically engineered system for co-administration of adapalene and lycopene for enhanced acne management: an in vitro and in vivo investigation. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2023;12(1):72. <https://bjbas.springeropen.com/articles/10.1186/s43088-023-00403-7>
29. Yehia RM, Teaima MH, Ragaie MH, Elmazar MM, Attia DA, El-Nabarawi MA. Resolving acne with optimized adapalene microspoonable gel, in vivo and clinical evaluations. *Sci Rep*. 2024;14(1):1359. PMID: 38228631; PMCID: PMC10791745.
30. Carra JB, Wessel KBB, Pereira GN, Oliveira MC, Pattini PMT, Masquetti BL, et al. Bioadhesive polymeric films containing rhamnolipids, an innovative antimicrobial topical formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2024;25(6):177. PMID: 39085675.
31. Samadi A, Sartipi Z, Ahmad Nasrollahi S, Sheikholeslami B, Nassiri Kashani M, Rouini MR, et al. Efficacy assessments of tretinoin-loaded nano lipid carriers in acne vulgaris: a double blind, split-face randomized clinical study. *Arch Dermatol Res*. 2022;314(6):553-61. PMID: 34146120.
32. Bisht A, Hemrajani C, Rathore C, Dhiman T, Rolta R, Upadhyay N, et al. Hydrogel composite containing azelaic acid and tea tree essential oil as a therapeutic strategy for Propionibacterium and testosterone-induced acne. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12(10):2501-17. PMID: 34782995; PMCID: PMC9458693.
33. Tang Y, Liu L, Han J, Zhang Z, Yang S, Li S, et al. Fabrication and characterization of multiple herbal extracts-loaded nanofibrous patches for topical treatment of acne vulgaris. *Fibers and Polymers*. 2021;22:323-33. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12221-021-0156-1>
34. Folle C, Marqués AM, Díaz-Garrido N, Espina M, Sánchez-López E, Badia J, et al. Thymol-loaded PLGA nanoparticles: an efficient approach for acne treatment. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):359. PMID: 34749747; PMCID: PMC8577023.
35. Vasanth S, Dubey A, G S R, Lewis SA, Ghate VM, El-Zahaby SA, Hebbar S. Development and investigation of vitamin c-enriched adapalene-loaded transfersome gel: a collegial approach for the treatment of acne vulgaris. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(2):61. PMID: 31915948.
36. Khattab A, Nattouf A. Microsponge based gel as a simple and valuable strategy for formulating and releasing Tazarotene in a controlled manner. *Sci Rep*. 2022;12(1):11414. PMID: 35794139; PMCID: PMC9259567.
37. Kumar A and Rao R. Enhancing efficacy and safety of azelaic acid via encapsulation in cyclodextrin nanosponges: development, characterization and evaluation. *Polymer bulletin*. 2021;78(9):1-28. DOI:10.1007/s00289-020-03366-2
38. Gökçe BB, Boran T, Emlik Çalık F, Özhan G, Sanyal R, Güngör S. Dermal delivery and follicular targeting of adapalene using PAMAM dendrimers. *Drug Deliv Transl Res*. 2021;11(2):626-46. PMID: 33666878.
39. Yin Y, Wu A, Zhou H, Huang Z, Zang H. Azelaic acid/ β -cyclodextrin loaded hyaluronic acid-based dissolving microneedle for anti-acne application. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2025;707:135890. DOI:10.1016/j.colsurfa.2024.135890
40. Cao WY, Zhao HQ, Gu X, Shao WJ, Zheng LJ, Zeng QY, et al. Light-responsive antibacterial dissolving microneedles loaded with 5-aminolevulinic acid and silver nanoparticles for the treatment of acne. *Int J Pharm*. 2024;667(Pt B):124961. PMID: 39580102.
41. Gowda CM, Waikar S. Azelaic acid-based lyotropic liquid crystals gel for acne vulgaris: Formulation optimization, antimicrobial activity and dermatopharmacokinetic study. *Int J Pharm*. 2024;667(Pt A):124879. PMID: 39490554.
42. Kausar H, Mujeeb M, Ahad A, Moolakkadath T, Aqil M, Ahmad A, et al. Optimization of ethosomes for topical thymoquinone delivery for the treatment of skin acne. *Journal of drug delivery science and technology*. 2019;49:177-87. DOI:10.1016/J.JDDST.2018.11.016
43. Ahmad J, Gautam A, Komath S, Bano M, Garg A, Jain K. Topical Nano-emulgel for skin disorders: formulation approach and characterization. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2019;14(1):36-48. PMID: 30488798.
44. Nangare S, Bhatane D, Mali R, Shitole M. Development of a novel freeze-dried mulberry leaf extract-based transfersome gel. *Turk J Pharm Sci*. 2021;18(1):44-55. PMID: 33633053; PMCID: PMC7957314.
45. Khoshbakht S, Asghari-Sana F, Fathi-Azarbayjani A, Sharifi Y. Fabrication and characterization of tretinoin-loaded nanofiber for topical skin delivery. *Biomaterials Research*. 2020;24(1):8. <https://biomaterialsres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40824-020-00186-3>
46. Qureshi M, Qadir A, Aqil M, Sultana Y, Warsi MH, Ismail MV, et al. Berberine loaded dermal quality by design adapted chemically engineered lipid nano-constructs-gel formulation for the treatment of skin acne. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;66(9):102805. DOI:10.1016/j.jddst.2021.102805
47. Budhiraja A, Dhingra G. Development and characterization of a novel anti-acne niosomal gel of rosmarinic acid. *Drug Deliv*. 2015;22(6):723-30. PMID: 24786487.
48. Jain AK, Jain A, Garg NK, Agarwal A, Jain A, Jain SA, et al. Adapalene loaded solid lipid nanoparticles gel: an effective approach for acne treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014;121:222-9. PMID: 25016424.
49. Kapadiya B, Gohil D, Patel D, Patel S, Aundhia C, Shah N, et al. Formulation and evaluation of spironolactone loaded emulgel for topical application. 2016. https://www.researchgate.net/publication/324794617_Formulation_and_Evaluation_of_Spironolactone_Loaded_Emulgel_for_Topical_Application
50. Kelidari HR, Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Gill P, Valizadeh H, et al. Formulation optimization and in vitro skin penetration of spironolactone loaded solid lipid nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015;128:473-9. PMID: 25797482.
51. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Akbari J, Hajheydari Z, Goodarzi A, Roshtamkalei SS, et al. Green formulation of spironolactone loaded chitosan-coated nano lipid carrier for treatment of acne vulgaris: a randomized double-blind clinical trial. *Adv Pharm Bull*. 2024;14(1):161-75. PMID: 38585452; PMCID: PMC10997933.
52. Al Sabaa H, Mady FM, Hussein AK, Abdel-Wahab HM, Ragai MH. Dapsone in topical niosomes for treatment of acne vulgaris. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;12(18):221-30. DOI:10.5897/AJPP2018.4925
53. Rahman SA, Abdelmalak NS, Badawi A, Elbayoumy T, Sabry N, El Ramly A. Formulation of tretinoin-loaded topical proniosomes for treatment of acne: in-vitro characterization, skin irritation test and comparative clinical study. *Drug Deliv*. 2015;22(6):731-9. PMID: 24670094.
54. Madan S, Nehate C, Barman TK, Rathore AS, Koul V. Design, preparation, and evaluation of liposomal gel formulations for treatment of acne: in vitro and in vivo studies. *Drug Dev Ind Pharm*. 2019;45(3):395-404. PMID: 30442066.
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. PMID: 26334480.
56. Salem HF, Kharshoum RM, Awad SM, Ahmed Mostafa M, Abou-Taleb HA. Tailoring of retinyl palmitate-based ethosomal hydrogel as a novel nanoplat-form for acne vulgaris management: fabrication, optimization, and clinical evaluation employing a split-face comparative study. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:4251-76. PMID: 34211271; PMCID: PMC8239256.

57. Hatem S, Mofiah NH, Ragai MH, El-Maghawry E. Development of gallic acid loaded composite nanovesicles for the topical treatment of acne: optimization, characterization, and clinical investigation. *Pharm Dev Technol.* 2024;29(8):899-911. PMID: 39325630.
58. Wang P, Tang H, Zhang P. Highly efficient and biocompatible nanoparticle-based photosensitizer for treatment of acne vulgaris. *Nanomedicine (Lond).* 2018;13(20):2629-36. PMID: 30338704.
59. Shamma RN, Sayed S, Sabry NA, El-Samanoudy SI. Enhanced skin targeting of retinoic acid spanlastics: in vitro characterization and clinical evaluation in acne patients. *J Liposome Res.* 2019;29(3):283-90. PMID: 30501429.
60. Arpa MD, Seçen İM, Erim ÜC, Hoş A, Üstündağ Okur N. Azelaic acid loaded chitosan and HPMC based hydrogels for treatment of acne: formulation, characterization, in vitro-ex vivo evaluation. *Pharm Dev Technol.* 2022;27(3):268-81. PMID: 35112652.
61. El-Nabarawi MA, Shamma RN, Farouk F, Nasralla SM. Bilosomes as a novel carrier for the cutaneous delivery for dapsone as a potential treatment of acne: preparation, characterization and in vivo skin deposition assay. *J Liposome Res.* 2020;30(1):1-11. PMID: 31010357.
62. Gupta S, Wairkar S, Bhatt LK. Isotretinoin and α -tocopherol acetate-loaded solid lipid nanoparticle topical gel for the treatment of acne. *J Microencapsul.* 2020;37(8):557-65. PMID: 32924680.
63. Apriani EF, Rosana Y, Iskandarsyah I. Formulation, characterization, and in vitro testing of azelaic acid ethosome-based cream against *Propionibacterium acnes* for the treatment of acne. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019;10(2):75-80. PMID: 31041186; PMCID: PMC6474161.
64. Soni K, Gour V, Agrawal P, Haider T, Kanwar IL, Bakshi A, et al. Carbopol-olive oil-based bigel drug delivery system of doxycycline hyclate for the treatment of acne. *Drug Dev Ind Pharm.* 2021;47(6):954-62. PMID: 34280061.
65. Jain A, Garg NK, Jain A, Kesharwani P, Jain AK, Nirbhavane P, et al. 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. PMID: 26577703.
66. Pereira RL, Leites FI, Paese K, Sponchiado RM, Michalowski CB, Guterres SS, et al. Hydrogel containing adapalene- and dapsone-loaded lipid-core nanocapsules for cutaneous application: development, characterization, in vitro irritation and permeation studies. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(12):2001-8. PMID: 27161601.
67. Habib BA, Abdeltawab NF, Salah Ad-Din I. D-optimal mixture design for optimization of topical dapsone niosomes: in vitro characterization and in vivo activity against *Cutibacterium acnes*. *Drug Deliv.* 2022;29(1):821-36. PMID: 35266431; PMCID: PMC8920366.
68. Tsai MJ, Lin CY, Trousil J, Sung CT, Lee MH, Fang JY, et al. Proteinase K/retinoic acid-loaded cationic liposomes as multifunctional anti-acne therapy to disorganize biofilm and regulate keratinocyte proliferation. *Int J Nanomedicine.* 2023;18:3879-96. PMID: 37483315; PMCID: PMC10361279.
69. Karakucuk A, Tort S. Preparation, characterization and antimicrobial activity evaluation of electrospun PCL nanofiber composites of resveratrol nanocrystals. *Pharm Dev Technol.* 2020;25(10):1216-25. PMID: 32744472.
70. Eroğlu İ, Aslan M, Yaman Ü, Gültekinoglu M, Çalamak S, Kart D, et al. Liposome-based combination therapy for acne treatment. *J Liposome Res.* 2020;30(3):263-73. PMID: 31185768.
71. Salem AE, Mohamed EA, Zohdy M, Elsaed WM, Abdelghani GM, Saleh NM. New insights from the integration of dapsone, flutamide, tea tree oil, and rose oil as a topical combined microemulsion for the management of acne vulgaris: design, development, and in vitro/in vivo characterization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2024;101:106276.
72. Borghi-Pangoni FB, Bassi da Silva J, Dos Santos RS, Trevisan AP, Hott FCdC, Gonçalves MC, et al. Thermosensitive gel based on cellulose derivative for topical delivery of propolis in acne treatment. *Pharmaceutical Development and Technology.* 2022;27(4):490-501. <https://doi.org/10.1080/10837450.2022.2080221>