

**PEMBENTUKAN NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER TRETINOIN
MENGUNAKAN COMPRITOL® ATO DAN CREMOPHOR® RH 40 DENGAN
METODE SONIKASI PROBE**

Garnadi Jafar* , Irvianla Prita Buana, Fenti Fatmawati

Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana

*Email: garnadi.jafar@bku.ac.id

Received: 30/04/2024 , Revised: 07/06/2024 , Accepted: 10/06/2024 , Published: 08/08/2024

ABSTRAK

Tretinoin merupakan retinoid generasi pertama yang banyak digunakan dalam pengobatan jerawat yang memiliki karakteristik yaitu bersifat lipofilik (LogP 6,3) dan berpotensi sulit diformulasikan dan pengaplikasian dapat mengiritasi kulit. Salah satu alternatif sistem penghantaran tretinoin adalah *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang merupakan sistem penghantaran terdiri dari campuran lipid cair, lipid padat, dan surfaktan. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan dan karakterisasi NLC tretinoin menggunakan lipid padat Compritol® ATO dan surfaktan Cremophor® RH 40. Metode yang digunakan dalam pembuatan NLC tretinoin dari lima formula dengan variasi konsentrasi lipid padat dan surfaktan, metode yang digunakan homogenisasi panas dan dilanjutkan dengan sonikator probe selanjutnya dilakukan karakterisasi meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta serta penetapan efisiensi penjerapan. Hasil karakterisasi NLC tretinoin selama 30 hari memiliki karakterisasi yang baik yaitu ukuran partikel <600 nm, indeks polidispersitas <0,5, zeta pontensial + -19 mV dan efisiensi penjerapan >80% serta memiliki bentuk morfologi yang sferis.

Kata kunci : Tretinoin; NLC; Compritol® ATO; Cremophor® RH 40; Sonikator probe

ABSTRACT

Tretinoin is the first generation retinoid which is widely used in the treatment of acne which has the characteristics of being lipophilic (LogP 6.3) and potentially difficult to formulate and application can irritate the skin. One of the alternative delivery systems for tretinoin is the Nanostructured Lipid Carrier (NLC), which is a delivery system consisting of a mixture of liquid lipids, solid lipids, and surfactants. This study aims to formulate and characterize tretinoin NLC using Compritol® ATO solid lipid and Cremophor® RH 40 surfactant. The method used in the manufacture of NLC tretinoin from five formulas with variations in the concentration of solid lipids and surfactants, the method used was heat homogenization and continued with a probe sonicator, then characterization was carried out including particle size, polydispersity index, and zeta potential as well as determination of adsorption efficiency. The results of the 30-day NLC characterization of tretinoin had good characterization, namely a particle size of <600 nm, a polydispersity index of <0.5, a potential zeta of +-19 mV and an adsorption efficiency of >80% and had a spherical morphological.

Keywords: Tretinoin, NLC; Compritol® ATO; Cremophor® RH 40; Probe sonicator

PENDAHULUAN

Jerawat merupakan gangguan inflamasi primer yang melibatkan kelenjar pilosebaceous (Zaenglein, 2018). Salah satu faktor utama penyebab jerawat yaitu kolonisasi folikel pilosebaceous oleh bakteri *Propionibacterium acnes* (P.acnes) yang menimbulkan jerawat dengan mengambil bagian respon inflamasi kulit (Dréno *et al.*, 2018). Terapi jerawat topikal yang dapat mengobati jerawat ringan hingga sedang yaitu tretinoin (Pinto *et al.*, 2019). Tretinoin topikal merupakan retinoid topikal nonselektif dengan afinitas pada semua sub tipe Retinoid Acid Receptor (RAR- α , - β , - γ) dan mengikat Retinoid X Receptor (RXR) dengan meningkatkan ekspresi, dan berikatan dengan pengikat asam retinoat seluler II (CRABP) (Kassir *et al.*, 2020). Tretinoin memiliki karakterisasi dengan bobot molekul 300,4 g/mol, titik leleh 181°C, dan nilai LogP 6,3 yang sangat lipofilik sehingga cukup sulit apabila diformulasikan sediaan konvensional dan akan berpotensi menghambat dalam proses penetrasi di permukaan kulit sehingga efek terapi tidak maksimal (Ismail *et al.*, 2013).

Salah satu alternatif untuk memformulasikan dan menghantarkan obat tretinoin serta meningkatkan penetrasi dan mengurangi efek samping pada terapi tretinoin adalah Nanostructured Lipid Carrier (NLC) (Mahdi *et al.*, 2021). NLC

merupakan generasi kedua dari nanopartikel lipid (SLN) yang memiliki keunggulan yang menghasilkan matriks kristal tidak sempurna sehingga memiliki kapasitas pemuatan obat yang lebih banyak (Carvajal-Vidal *et al.*, 2019). Lipid padat compritol memiliki sifat yang lipofilik sehingga memiliki potensi dapat menjerap bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Jafar *et al.*, 2021). Surfaktan yang digunakan yaitu cremophor RH 40 memiliki sifat non ionik sehingga dapat menghindari kompleksasi yang berpotensi membentuk aglomerasi (Jafar *et al.*, 2022). Sistem NLC ini telah digunakan dalam pengobatan topikal dan memiliki kemanjuran terapeutik yang unggul dibandingkan dengan krim dan gel konvensional (Mahdi *et al.*, 2021). Oleh karena itu, NLC ini memiliki potensi yang dapat dijadikan sistem penghantaran obat yang memiliki keuntungan seperti memiliki hidrasi kulit yang baik, sifat oklusi, dan bioavailabilitas yang ditingkatkan dan penargetan kulit (Chauhan *et al.*, 2020).

METODE PENELITIAN

Metode penelitian terdiri dari 2 sub bab yaitu alat dan bahan dan jalannya penelitian. Jika analisis data bersifat spesifik, atau cara analisisnya baru, maka dapat ditambahkan sub bab Analisis Data. Sub bab ditulis tanpa numbering maupun bullet.

Alat dan Bahan

Alat Alas yang digunakan dalam penelitian ini yaitu timbangan digital (Mettlertoledo®), sonikator probe (Lvymen® System CY-500), *hot plate* (Oxone®), instrumen *Partikel Size Analyzer* (PSA) (Malvern instruments Ltd), *magnetic stirrer* (IKA® C-mag HS 10), vivaspin (Eppendorf, Jerman), *microcentrifuge* (MPW-55), instrumen *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), instrumen *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Agilent Technologies Cary 630 FTIR), spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1800), *Transmission Electron Microscopy* (TEM-1400 *Flash Electron Microscope* JEOL Ltd.).

Bahan yang digunakan berupa tretinoin (PT. Beaute Lab.) sebagai bahan aktif, *Glyceryl Behenate* atau Compritol® ATO (Gattefose, Jerman), *Caprylic Triglyceride* atau Myritol® (BASF Indonesia), PEG-40 *Hydrogenated* atau Cremophor® RH-40, Aquadest, Methanol Pro Analisis (Merck, Jerman).

Jalannya Penelitian

1. Pengujian Fourier Transform Infra-Red (FTIR)

Pada karakterisasi bahan baku ini digunakan instrumen FTIR. Sampel yang diukur yaitu tretinoin, Compritol®, serta campuran Compritol® dan tretinoin. Sampel dileburkan pada suhu 70°C dan proses

solidifikasi pada suhu ruang. Lalu diambil cuplikannya, digerus hingga halus dan dianalisis menggunakan Agilent Cary 630 FTIR Spectrometer pada bilangan gelombang 500-4000 cm^{-1} (Tofani et al., 2016).

2. Bagian Pengujian X-Ray Diffraction (XRD)

Pada karakterisasi bahan baku ini digunakan instrumen XRD. Sampel yang diukur yaitu tretinoin, Compritol®, serta campuran Compritol® dan tretinoin. Sampel dileburkan pada suhu 70°C dan proses solidifikasi pada suhu ruang. Lalu diambil cuplikannya, digerus hingga halus dan dianalisis (Jafar et al., 2021).

3. Pembuatan NLC Tretinoin

Pembuatan NLC tretinoin terdiri dari lima formula dengan variasi konsentrasi lipid padat dan surfaktan, metode yang digunakan homogenisasi panas dan dilanjutkan dengan sonikator probe. Tahap pertama, pada fase A terdiri dari surfaktan Cremophor® RH-40 yang dilarutkan dengan aquades panas dan dihomogenisasi menggunakan magnetic stirrer selama 10 menit. Sedangkan pada fase B terdiri dari lipid padat Compritol® dan lipid cair Myritol® yang dileburkan dengan tretinoin pada suhu 70°C. Selanjutnya dicampurkan fase A ke dalam fase B dilakukan pengecilan ukuran partikel dengan menggunakan ultrasonikasi probe dengan

amplitudo 60% pada suhu 70°C selama 20 menit. Formula yang dihasilkan berwarna putih susu tanpa ada partikel maupun pemisahan fasa (Surya Tej et al., 2016).

4. Pengujian Ukuran Partikel

Pengujian ukuran partikel diukur menggunakan instrumen PSA (*Particle Size Analyzer*) (Malvern ZSP Zetasizer (UK)) untuk melihat kestabilan NLC tretinoin selama penyimpanan pada suhu 25°C (Jafar et al., 2021). Pengukuran dilakukan dengan sampel didispersikan dengan menambahkan air deionisasi hingga volume menjadi 10 ml dan dimasukkan ke dalam kuvet sekali pakai dan dimasukkan ke dalam alat pengukur ukuran partikel (Jafar et al., 2022).

5. Pengujian Indeks Polidispersitas

Pengujian indeks polidispersitas diukur menggunakan instrumen PSA (*Particle Size Analyzer*) (Malvern ZSP Zetasizer (UK)) untuk melihat kestabilan NLC tretinoin selama penyimpanan pada suhu 25°C. Pengukuran dilakukan dengan sampel diencerkan menggunakan air deionisasi hingga volume menjadi 10 ml dan dimasukkan ke dalam kuvet sekali pakai dan dimasukkan ke dalam alat pengukur indeks polidispersitas (Jafar et al., 2021).

6. Pengujian Potensial Zeta

Pengujian potensial zeta diukur menggunakan instrumen PSA (*Particle Size Analyzer*) (Malvern ZSP Zetasizer (UK)) untuk melihat kestabilan NLC tretinoin

selama penyimpanan pada suhu 25°C. Pengukuran dilakukan dengan sampel diencerkan menggunakan air deionisasi hingga volume menjadi 10 ml dan dimasukkan ke dalam kuvet sekali pakai dan ditutup menggunakan elektroda dip cell kemudian diukur ke dalam alat pengukuran potensial zeta (Jafar et al., 2021).

7. Penetapan Efisiensi Penjerapan

Pengujian efisiensi penjerapan dilakukan menggunakan mikrosentrifuga dan vivaspin (Vivaspin, Goettingen, Jerman). Dilakukan dengan cara sampel NLC tretinoin diambil dan dimasukkan ke dalam vivaspin kemudian disentrifugasi selama 3 siklus dengan masing-masing siklus selama 60 menit dengan kecepatan 12000 rpm. Hasil sentrifugasi berupa supernatan diambil. Rangkaian efisiensi penjerapan diperoleh menggunakan kurva kalibrasi dengan harapan nilai absorban kecil. Sehingga, dilakukan analisis dengan menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 352 nm, hasil pengukuran dikonversi dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi tretinoin sehingga didapatkan konsentrasinya dan dihitung persentase efisiensi penjerapan dengan rumus %Efisiensi Penjerapan = (total obat yang digunakan-obat bebas)/total obat yang digunakan x 100% (Jafar et al., 2021).

8. Pengujian Morfologi

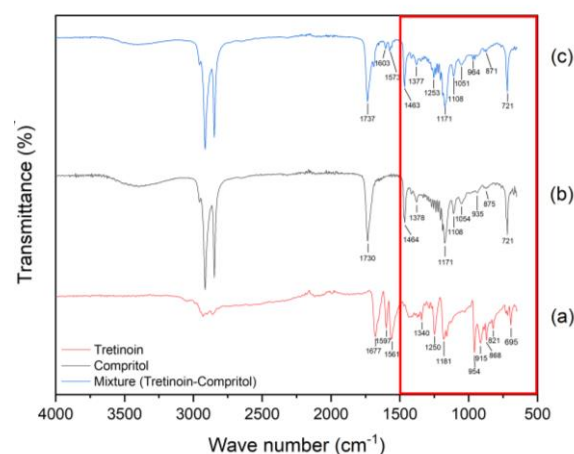
Pengujian morfologi ini dilakukan menggunakan instrumen *Transmission Electrom Microscopy*. Sampel didispersikan terlebih dahulu dengan menambahkan air deionisasi hingga volume menjadi 10 ml. Kemudian sampel yang telah didispersikan diaduk dan diteteskan ke benda uji. Kisi pada 400 mesh diteteskan dengan 10 ml uranil asetat, lalu sisa tetesan dibersihkan menggunakan kertas saring dan didiamkan selama 30 menit sampai mengering dan setelah itu dimasukkan ke dalam TEM untuk diambil gambar (Tofani et al., 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui karakteristik dari masing-masing bahan yaitu lipid padat, bahan aktif, dan campuran lipid padat dan bahan aktif sehingga dapat dilihat adakah interaksi antara campuran dan tunggal pada bahan baku yang akan digunakan (Jafar et al., 2021).

Pada pengujian tersebut dilakukan analisis mencakup Compritol® ATO, tretinoin, dan campuran Compritol dan tretinoin. Hasil spektrum FTIR yang ditunjukkan oleh Gambar 1 terlihat pada rentang gelombang 500-1500 cm^{-1} yang merupakan sebagai panjang gelombang penanda *finger print*, hasil menunjukkan pada rentang tersebut tidak ada puncak baru

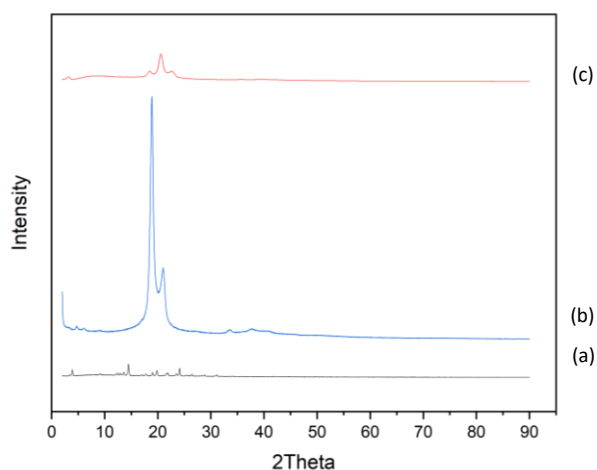
yang signifikan pada Gambar 1(c) setelah penambahan lipid. Hal ini dikatakan bahwa bahan yang digunakan dalam formula NLC tretinoin tersebut cocok dan memiliki tingkat kompatibilitas yang baik dan tidak terdapat interaksi dari kedua sampel tersebut (Jafar et al., 2019).



Gambar 1. Spektrum serapan FTIR (Fourier transform infra-red), (a) Tretinoin; (b) Compritol ; (c) Campuran tretinoin dan Compritol

Pengujian XRD dilakukan untuk menganalisis keadaan amorf atau kristal. Berdasarkan Gambar 2 pada tretinoin murni memiliki puncak yang intens dan tajam, hal ini menunjukkan bahwa tretinoin memiliki struktur kristal (Khosa et al., 2018). Sedangkan intensitas puncak pada tretinoin menjadi berkurang setelah penambahan Compritol. Hal ini menunjukkan terjadinya pengurangan kristanilitas setelah pencampuran tretinoin dengan Compritol. Maka perubahan struktur pada campuran tersebut akan berpotensi meningkatkan

kelarutan yang ditandai adanya melandai puncak kromatogram yang semula memiliki puncak yang tajam atau fenomena rumpuk (Jafar et al., 2021).



Gambar 2. Pola difraksi sinar X, (a) Tretinoin; (b) Compritol; (c) Campuran tretinoin can Compritol

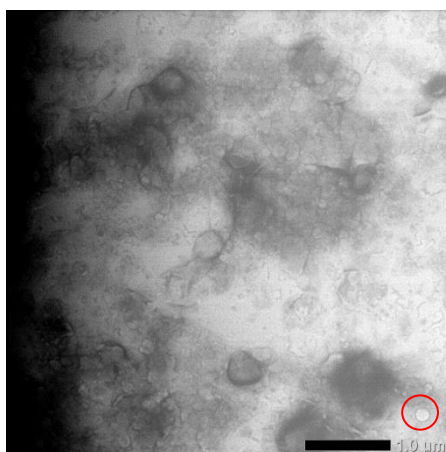
Hasil indeks polidispersitas seluruh formula selama penyimpanan 30 hari memiliki nilai rentang 0,09-0,51. Hal ini menunjukkan karakterisasi yang baik karena standar indeks polidispersitas $<0,5$ (Jafar et al., 2021).

Hasil zeta potensial seluruh formula selama penyimpanan 30 hari memiliki nilai rentang dibawah -20 mV yang menunjukkan bahwa kemampuan gaya tolak menolak antar lipid padat nya lemah. Nilai potensial zeta yang mendekati 0 cenderung tarik menarik dan berpotensi membentuk agregat

yang berakibat stabilitas buruk (Jafar et al., 2021). Nilai potensial zeta menurun dipengaruhi oleh panjang rantai lipid yang meningkat dengan menunjukkan bahwa stabilitas dari sistem dispersi menurun (Fauziah et al., 2021). Namun jika semakin besar nilai potensial zeta maka akan semakin besar gaya tolak menolaknya (Wathoni et al., 2020).

Nilai efisiensi penjerapan hari ke-1 yang dihasilkan memenuhi syarat dengan rentang 81,95-84,84% dan hari ke-30 semua formula 85,81%. Syarat nilai efisiensi penjerapan yang baik yaitu $>80\%$, maka nilai efisiensi penjerapan tersebut menunjukkan bahwa tretinoin dapat terjerap dengan baik di dalam lipid padat (Kaur et al., 2020). Semakin tinggi nilai persentase efisiensi penjerapan maka semakin baik tretinoin terjerap di dalam lipid padat (Chauhan et al., 2020).

Gambar 3 adalah formula terbaik NLC tretinoin (F2) yang diuji menggunakan instrumen TEM hasil yang didapatkan morfologi bentuk dari NLC tretinoin adalah bulat (sferis), distribusi partikel dan tingkat homogen yang baik. Hal ini menunjukkan tretinoin memiliki partikel dan terdistribusi seragam (Dandagi et al., 2014).



Gambar 3. Hasil foto *Transmission electron microscopy* (TEM) NLC tretinoin

Tabel 1. Hasil karakterisasi ukuran partikel dan indeks polidispersitas NLC tretinoin

Kode	Formula				Ukuran Partikel (nm)		Indeks Polidispersitas	
	TRE (%)	CMP (%)	MYR (%)	CRE (%)	H1	H30	H1	H30
	F1	0,05	4	1	2	138,10 ± 3,54	127,47 ± 0,67	0,29 ± 0,04
F2	0,05	2	1	3	42,04 ± 1,40	61,68 ± 2,45	0,19 ± 0,04	0,51 ± 0,02
F3	0,05	3	1	2,5	56,12 ± 0,96	61,79 ± 0,44	0,09 ± 0,09	0,24 ± 0,01
F4	0,05	6	1	1	579,60 ± 12,06	463,40 ± 5,94	0,34 ± 0,14	0,43 ± 0,03
F5	0,05	5	1	1,5	290,13 ± 11,80	335,40 ± 3,12	0,32 ± 0,04	0,47 ± 0,03

TRE: Tretinoin, CMP: Compritol, MYR: Myritol, CRE: Cremophor RH 40, Indeks polidispersitas: Polydispersity Index

Tabel 2. Hasil karakterisasi potensial zeta dan efisiensi penjerapan NLC tretinoin

Kode	Formula				Potensial zeta (mV)		Efisiensi penjerapan (%)	
	TRE (%)	CMP (%)	MYR (%)	CRE (%)	H1	H30	H1	H30
	F1	0,05	4	1	2	-16,60 ± 0,40	-16,37 ± 0,74	82,91
F2	0,05	2	1	3	-16,27 ± 1,25	-19,20 ± 0,00	83,88	85,81
F3	0,05	3	1	2,5	-14,77 ± 0,45	-14,73 ± 0,81	81,95	85,81
F4	0,05	6	1	1	-3,77 ± 0,83	-4,21 ± 0,17	85,81	85,81
F5	0,05	5	1	1,5	-14,27 ± 0,21	-15,43 ± 0,74	83,88	85,81

TRE: Tretinoin, CMP: Compritol, MYR: Myritol, CRE: Cremophor RH 40, Indeks polidispersitas: Polydispersity Index

KESIMPULAN

Tretinoin berhasil diformulasikan NLC dengan lipid padat Compritol® ATO dan surfaktan Cremophor® RH 40 dengan metode homogenisasi panas. Hasil karakterisasi NLC tretinoin selama 30 hari memiliki karakterisasi yang baik yaitu ukuran partikel <600 nm, indeks polidispersitas <0,5, zeta potensial + -19 mV dan efisiensi penjerapan >80% serta memiliki bentuk morfologi yang sferis. Hasil ini menunjukkan potensi besar NLC tretinoin sebagai sistem penghantaran obat topikal yang efektif dan stabil untuk pengobatan jerawat.

DAFTAR PUSTAKA

Carvajal-Vidal, P., Fábrega, M.J., Espina, M., Calpena, A.C., García, M.L., 2019. Development of Halobetasol-loaded nanostructured lipid carrier for dermal administration: Optimization, physicochemical and biopharmaceutical behavior, and therapeutic efficacy. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 20, 102026.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102026>

Chauhan, I., Yasir, M., Verma, M., Singh, A.P., 2020. Nanostructured lipid carriers: A groundbreaking approach for transdermal drug delivery. *Adv.*

Pharm. Bull. 10, 150–165.
<https://doi.org/10.34172/apb.2020.021>

Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., Mozafari, M.R., 2018. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics* 10, 1–17.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>

Dandagi, P.M., Dessai, G.A., Gadad, A.P., Desai, V.B., 2014. FORMULATION AND EVALUATION OF NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER (NLC) OF LORNOXICAM. *Int. J. Pharm.* 6, 77.

Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A., Roques, C., 2018. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 32, 5–14.
<https://doi.org/10.1111/jdv.15043>

Fauziah, F.R., Darusman, F., Aryani, R., 2021. Studi Literatur Formulasi dan Karakterisasi Solid Lipid Nanoparticles (SLN) untuk Meningkatkan Bioavailabilitas Obat. *Pros. Farm.* 7, 599–605.

Ismail, A., Sari, I.P., Pramantara, I.D.P.,

2013. Evaluasi Kualitas Hidup Penderita Osteoarthritis Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Periode Februari – Mei 2013. *J. Manaj. DAN PELAYANAN Farm. (Journal Manag. Pharm. Pract.* 3, 223–230.
- Jafar, G., Abdassah, M., Rusdiana, T., Khairunisa, R., 2021. Development and characterization of precinol ato 88 base in nanostructured lipid carriers (Nlc) formulation with the probe sonication method. *Int. J. Appl. Pharm.* 13, 43–46. <https://doi.org/10.22159/IJAP.2021.V13S3.08>
- Jafar, G., Agustin, E., Puryani, D., 2019. Pengembangan Formula Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Hidrokortison Asetat. *J. Pharmascience* 6, 83. <https://doi.org/10.20527/jps.v6i1.6080>
- Jafar, G., Salsabilla, S., Santoso, R., 2022. Development and Characterization of Compritol Ato® Base in Nanostructured Lipid Carriers Formulation With the Probe Sonication Method. *Int. J. Appl. Pharm.* 14, 64–66. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022.v14s4.PP04>
- Kassir, M., Karagaiyah, P., Sonthalia, S., Katsambas, A., Galadari, H., Gupta, M., Lotti, T., Wollina, U., Abdelmaksoud, A., Grabbe, S., Goldust, M., 2020. Selective RAR agonists for acne vulgaris: A narrative review. *J. Cosmet. Dermatol.* <https://doi.org/10.1111/jocd.13340>
- Kaur, I.P., Sharma, G., Singh, M., Ramzan, M., Singh, J., Sandhu, S.K., Gulati, J.S., 2020. Solid lipid nanoparticles in dermaceuticals, *Nanomaterials for Clinical Applications.* INC. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816705-2.00001-1>
- Khosa, A., Reddi, S., Saha, R.N., 2018. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. *Biomed. Pharmacother.* 103, 598–613. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.055>
- Mahdi, W.A., Bukhari, S.I., Imam, S.S., Alshehri, S., Zafar, A., Yasir, M., 2021. Formulation and optimization of butenafine-loaded topical nano lipid carrier-based gel: Characterization, irritation study, and anti-fungal activity. *Pharmaceutics* 13. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071087>
- Pinto, F., de Barros, D.P.C., Reis, C., Fonseca, L.P., 2019. Optimization of nanostructured lipid carriers loaded with retinoids by central composite design. *J. Mol. Liq.* 293. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111468>

- Souto, E.B., Baldim, I., Oliveira, W.P., Rao, R., Yadav, N., Gama, F.M., Mahant, S., 2020. SLN and NLC for topical, dermal, and transdermal drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 17, 357–377.
<https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1727883>
- Surya Tej, K.V.M., Moin, A., Gowda, D. V., Anjali, Karunakar, G., Patel, N.P., Kamal, S.S., 2016. Nano structured lipid carrier based drug delivery system. *J. Chem. Pharm. Res.*
- Tofani, R.P., Sumirtapura, Y.C., Darijanto, S.T., 2016. Formulation, characterisation, and in vitro skin diffusion of nanostructured lipid carriers for deoxyarbutin compared to a nanoemulsion and conventional cream. *Sci. Pharm.* 84, 634–645.
<https://doi.org/10.3390/scipharm84040634>
- Wathoni, N., Rusdin, A., Motoyama, K., Joni, I.M., Lesmana, R., Muchtaridi, M., 2020. Nanoparticle drug delivery systems for α -mangostin. *Nanotechnol. Sci. Appl.*
<https://doi.org/10.2147/NSA.S243017>
- Zaenglein, A.L., 2018. Acne Vulgaris 1343–1352.
<https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702493>