

FORMULASI DAN OPTIMASI NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC) KETOKONAZOL MENGGUNAKAN *FULL FACTORIAL DESIGN*

FORMULATION AND OPTIMIZATION OF NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC) KETOCONAZOLE USING *FULL FACTORIAL DESIGN*

Asti Rahayu^{1*}, Desta Ayu Cahya Rosyida², Indria Nuraini²

¹ Prodi Farmasi, Fakultas Sains dan Kesehatan Universitas PGRI Adi Buana Surabaya
Jalan Dukuh Menanggal XII/4 Surabaya

² Prodi Kebidanan, Fakultas Sains dan Kesehatan Universitas PGRI Adi Buana Surabaya
Jalan Dukuh Menanggal XII/4 Surabaya

*Email Corresponding: astirahayu@unipasby.ac.id

Submitted: 7 August 2022

Revised: 11 August 2022

Accepted: 21 August 2022

ABSTRAK

Ketokonazol merupakan antijamur golongan imidazol berspektrum luas. Ketokonazol masuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas 2 yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Pengobatan topikal obat Ketokonazol memiliki kelemahan yaitu rendahnya bioavailabilitas dan permeasi obat sehingga diperlukan formulasi dan optimasi sistem penghantaran Ketokonazol. Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) memiliki keuntungan untuk meningkatkan stabilitas fisikokimia bahan aktif, dapat menghidrasi kulit secara *in vivo* karena memiliki oklusifitas yang baik, dan meningkatkan *skin targeting*. Pada penelitian ini dilakukan studi pengaruh rasio lipid padat gliseril monostearat dan lipid cair *coconut oil* terhadap karakteristik fisikokimia dari NLC Ketokonazol menggunakan model *full factorial design*, untuk mendapatkan formula optimum dengan variabel bebas komposisi lipid padat dan lipid cair dengan variabel terikat ukuran partikel, Zeta potensial dan daya sebar. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa ukuran partikel NLC Ketokonazol memiliki rentang $458,1 \pm 0,6$ hingga $900,9 \pm 0,2$ nm, dengan *p value* 0,04 ($p < 0,05$). Daya sebar dari NLC Ketokonazol memiliki rentang $4,8 \pm 0,1$ sampai $7,2 \pm 0,1$ cm, *p values* 0,707 ($p > 0,05$). Zeta Potensial dari NLC Ketokonazol memiliki rentang $-32,1 \pm 0,3$ sampai $-65,4 \pm 0,8$ mV, dengan *p value* 0,143 ($p > 0,05$). Rentang pH yang dihasilkan adalah $5,9 \pm 0,2$ hingga $6,4 \pm 0,2$, viskositas yang dihasilkan adalah $690 \pm 0,7$ hingga $833 \pm 0,8$ cps. Rasio konsentrasi lipid padat dan lipid cair berpengaruh signifikan pada ukuran partikel, tetapi tidak pada daya sebar dan zeta potensial

Kata kunci : NLC, Ketokonazol, Lipid, Gliseril Monostearat, *Coconut Oil*

ABSTRACT

Ketoconazole is an antifungal of the imidazole group with a spectrum. Ketoconazole is included in the Biopharmaceutics Classification System (BCS) class 2 which is low solubility and high permeability. Topical treatment of Ketoconazole has the disadvantage of low bioavailability and permeation of drugs so the formulation and optimization of NLC (Nanostructured Lipid Carriers) are needed. The NLC system has the advantage of improving the physicochemical stability of the active ingredients, can hydrate the skin in vivo because it has good occlusiveness, and improves skin targeting. In this study was conducted on the effect of the ratio of solid lipids of glyceryl monostearate and liquid lipids of coconut oil on the physicochemical characteristics of NLC Ketoconazole using a full factorial design model, to

obtain an optimum formula with independent variable composition of solid lipids and liquid lipids with dependent variables particle size, zeta potential, and spreadability. In this study, the results were obtained that the particle size of NLC Ketoconazole has a range of 458.1 ± 0.6 to 900.9 ± 0.2 nm, with *p* value 0,04 ($p < 0.05$). Spreadability of NLC Ketoconazole has a range $4,8 \pm 0,1$ to $7,2 \pm 0,1$ cm, *p* values 0,707 ($p > 0,05$). Zeta Potential of NLC Ketoconazole has a range of -32.1 ± 0.3 to -65.4 ± 0.8 mV, with *p* values of 0.143 ($p > 0.05$). pH has a range 5.9 ± 0.2 to 6.4 ± 0.2 , Viscosity has a range 690 ± 0.7 to 833 ± 0.8 cps. The concentration ratio of solid lipids and liquid lipids has a significant effect on particle size, but not on spreadability and zeta potential.

Keywords: NLC, Ketoconazole, Lipid, Gliseril Monostearate, Coconut Oil

PENDAHULUAN

Ketokonazol merupakan antijamur golongan imidazole berspektrum luas. Pengobatan sistemik dipandang sebagai pengobatan lini kedua untuk infeksi jamur, karena memiliki kelemahan, seperti durasi yang lama, interaksi obat, efek samping sistemik, dan tingkat kekambuhan yang tinggi. Akibatnya, formulasi oral yang dipasarkan (Nizoral, Janssen, Raritan, NJ, USA) dihentikan pada 2013 (Pereira *et al.*, 2019). Ketokonazol topikal lebih aman dan beberapa sediaan topikal yang mengandung ketokonazol 2% dalam bentuk gel, krim atau lotion saat ini ada di pasaran memiliki kerja cepat dan memiliki risiko efek samping yang kecil karena tidak diabsorpsi secara sistemik (Choi *et al.*, 2019). Namun, pengobatan topikal yang tersedia memiliki kelemahan yaitu rendahnya bioavailabilitas dan permeasi obat (Baibhav *et al.*, 2016) sehingga diperlukan formulasi dan optimasi system penghantaran NLCs (Nanostructured Lipid Carriers). Ketokonazol menggunakan model *Full Factorial Design* untuk mendapat formulasi yang optimum (Dudhipala & Ay, 2020).

Sistem NLC (Nanostructured Lipid Carriers) untuk aplikasi transdermal dapat meningkatkan kemampuan untuk melakukan penetrasi ke dalam kulit melewati lapisan tanduk menuju ke lapisan epidermis. Dalam penggunaannya system NLC memiliki keuntungan untuk meningkatkan stabilitas fisikokimia bahan aktif, dapat menghidrasi kulit secara *in vivo* karena memiliki oklusifitas yang baik, meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif pada kulit dan *skin targeting*, selain itu penggunaan lipid juga memberi efek emollient pada kulit (Garcês *et al.*, 2018). NLC merupakan pengembangan dari system SLN (Solid Lipid Nanoparticle) dengan cara menambahkan lemak cair ke dalam lemak padat (Severino *et al.*, 2012). Penambahan lipid padatnya akan mengubah susunan kisi kristal lipid padat dari *ordered* menjadi *unordered* sehingga akan lebih banyak ruang bagi bahan aktif, selain itu akan meminimalkan repulsi bahan aktif selama penyimpanan. Hal tersebut akan menyebabkan meningkatnya stabilitas bahan aktif dan dapat mengatur pelepasan bahan aktif. Salah satu komponen yang mempengaruhi efektivitas NLC sebagai penghantar bahan aktif adalah komposisi lipid yang digunakan (Souto *et al.*, 2020).

Komposisi lipid pada sistem NLC akan mempengaruhi karakteristik NLC yang selanjutnya juga akan mempengaruhi efektivitas sistem sebagai penghantar bahan aktif (Ebtavanny *et al.*, 2018). Riset yang dilakukan oleh Moghddam, *et al* (2017), menyatakan komposisi formula gliseril monostearat (GMS), tween 80 (1.5 % w/w) memperlihatkan hasil yang optimum pada karakteristik NLC yang dihasilkan, meliputi ukuran partikel, zeta sizer, viskositas, dan stabilitas bahan aktif (Moghddam *et al.*, 2017). Perbedaan karakteristik ini diketahui juga berpengaruh pada hidrasi kulit dan daya oklusivitas sehingga menyebabkan stratum korneum terhidrasi karena air tertahan pada lapisan kulit (Pezeshki *et al.*, 2014) (Malik & Kaur, 2018). Pada penelitian ini, ditambahkan *coconut oil* sebagai lipid cair untuk meningkatkan jumlah bahan aktif yang mampu dienkapsulasi dalam sistem dan mencegah repulsi bahan aktif selama penyimpanan. *Coconut Oil* dipilih karena dapat meningkatkan penetrasi karena memiliki sifat sebagai *enhancer* (Evangelista *et al.*, 2014), selain itu memiliki sifat *emollient* sehingga dapat menunjang fungsi dalam sediaan kosmetika (Fahmy *et al.*, 2020). Pada penelitian ini dilakukan formulasi dan optimasi NLC Ketokonazol dengan menggunakan model *full factorial design* untuk mendapatkan formula optimum dengan

variabel bebas komposisi lipid padat gliseril monostearat (GMS) (A), dan lipid cair *Coconut Oil* (B), menggunakan surfaktan tween 80 dengan variabel tergantung ukuran partikel, Zeta potensial, dan daya sebar.

METODE PENELITIAN

Metode *full factorial design* digunakan dalam penelitian ini. Pada desain ini, dua faktor dievaluasi untuk mendapatkan formula yang optimal. Optimasi dan formulasi pada rancangan penelitian ini adalah konsentrasi gliseril monostearat (GMS) (A), dan lipid cair *Coconut Oil* (B) lihat [Tabel I](#). Optimasi formula ini bertujuan untuk mendapatkan hasil optimal pada variabel bebas (X) yaitu ukuran partikel (X1), zeta potential (X2), daya sebar (X3). Model *full-factorial* diaplikasikan untuk melakukan formulasi NLC Ketokonazol

Tabel I. Desain Optimasi Formula NLC Ketokonazol menggunakan Model *Full Factorial Design 2²*

Variabel Bebas	% (b/v) Konsentrasi		Coded Values	
	Rendah	Tinggi	Rendah	Tinggi
A = Konsentrasi Lipid Padat Gliseril Monostearat	9	12	-1	+1
B = Konsentrasi Lipid Cair Coconut Oil	6	8	-1	+1

Tabel II. Formula NLC Ketokonazol dengan Model *Full Factorial Design 2²*

Komponen	Formula (mg)			
	I	II	III	IV
Ketokonazol	2	2	2	
Gliseril Monostearat	12	12	9	9
<i>Coconut Oil</i>	6	8	6	8
Tween 80	7	7	7	7
Dapar Fosfat pH 7,4	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Alat dan Bahan

Instrumen dan alat yang digunakan dalam riset ini adalah *Spectrophotometer V-Vis Shimadzu*, *Ultra Turrax Homogenizer*, Neraca Analitik Ohaus, *Malvern Zetasizer*, *Spreadability Tester*, *pH Meter L-AQUA*, Viskometer *Cone and Plate* Tipe CAP 1000 Brookfield.

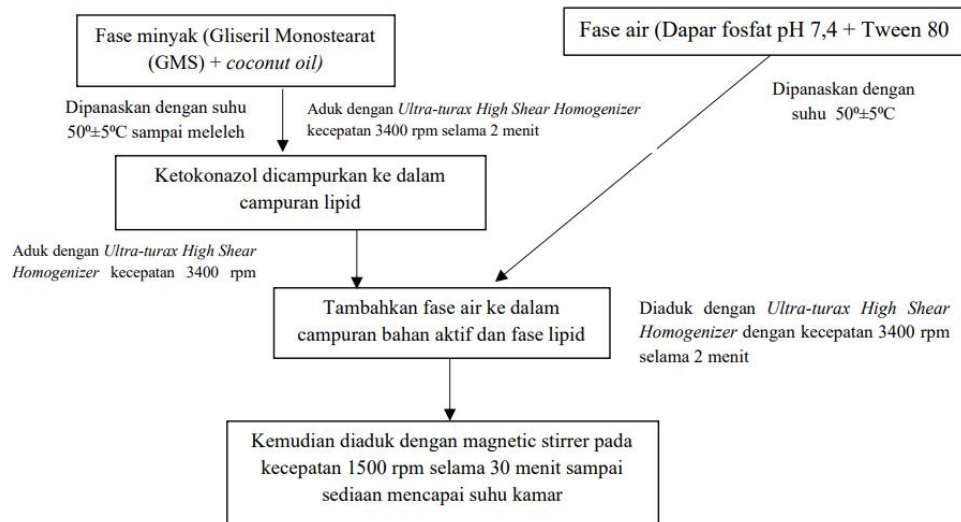
Bahan yang digunakan dalam riset ini adalah Ketokonazol (*Sigma Aldrich*), gliseril monostearat (*Sinopharm Chemical*), *coconut oil* (*Sinopharm Chemical*), Tween 80 (*Solvay Chemicals International*), dapar fosfat KH_2PO_4 (Merck) dengan kemurnian *pharmaceutical grade*

Prosedur Penelitian

Pembuatan NLC Ketokonazol

NLC Ketokonazol dibuat dengan cara melelehkan lipid padat dan lipid cair pada temperatur $50^\circ\pm 5^\circ\text{C}$ di atas *hot plate*. Campuran lipid dihomogenkan dengan kecepatan 3400 rpm dengan *Ultra-turax homogenizer* selama 2 menit pada temperatur $50^\circ\pm 5^\circ\text{C}$. Ketokonazole ditambahkan kedalam fase lipid dan diaduk dengan kecepatan 3400 rpm selama 2 menit pada

temperatur $50^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ sampai larut sempurna. Tween 80 dan dapar fosfat dipanaskan pada temperatur $50^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$, lalu ditambahkan ke fase minyak dan dihomogenkan *Ultra-turax homogenizer* dengan kecepatan 3400 rpm selama 2 menit, Kemudian diaduk dengan *magnetic stirrer* pada kecepatan 1500 rpm selama 30 menit sampai sediaan mencapai suhu kamar (Lasoń *et al.*, 2013) (Rahayu, 2022)



Gambar 1. Skema Pembuatan NLC Ketokonazol

Karakteristik Fisikokimia NLC

Ukuran Partikel NLC

Ukuran partikel, distribusi ukuran partikel dan zeta potensial, diuji dengan Malvern Zetasizer. Sebanyak 1 gram sediaan ditambahkan dengan air bebas CO_2 hingga 10 ml dalam beaker glass, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet sekitar 1,5 mL. Pengujian dilakukan pada sudut 165° , temperatur 25°C (Lasoń *et al.*, 2013)

Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan instrumen *viscometer cone and plate* Tipe CAP 1000 Brookfield. Sediaan NLC dimasukkan dalam *cup* kemudian alat dinyalakan menggunakan spindel No. 40 dengan kecepatan 10 rpm. Nilai viskositas akan muncul secara otomatis pada layar digital (Kumai *et al.*, 2022)

Uji Daya Sebar

Sediaan ditimbang sebesar 50 mg kemudian di taruh di atas lempengan kaca uji daya sebar, dengan durasi selama 1-2 menit. Ukur diameter sebaran dengan menggunakan mistar, dengan replikasi sebanyak 3x (Snow *et al.*, 2019)

Uji pH

Pengukuran pH dilakukan menggunakan alat pH-meter L-AQUA untuk mengetahui adanya perubahan pH sediaan NLC selama waktu penyimpanan

Analisis Data

Analisis statistik dilakukan *Design of Experiment (DOE) Full Factorial Design* dengan software Minitab versi 16.0. Variabel bebas pada rancangan penelitian ini adalah konsentrasi gliseril monostearat (GMS) (A), dan lipid cair *Coconut Oil* (B). Variabel tergantung diantaranya yaitu ukuran partikel (X1), zeta potensial (X2), daya sebar (X3). Metode regresi linear berganda digunakan untuk menganalisis pengaruh dan memprediksi variabel bebas,

yaitu A dan B terhadap variabel terikat yaitu X'. Untuk menghitung b0, b1, dan b2 maka dapat kita gunakan Metode Kuadrat Terkecil (*Least Square Method*) yang menghasilkan persamaan sebagai berikut (Hayes & Montoya, 2017) :

$$b_0 + b_1 \sum A + b_2 \sum B = \sum X$$

Keterangan :

b0 = nilai koefisien variabel bebas

b1 = nilai koefisien dari A

b2 = nilai koefisien dari B

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada pembuatan NLC dibuat empat formula untuk optimasi konsentrasi lipid padat GMS dan konsentrasi lipid cair *coconut oil* pada sediaan NLC. Formula mengandung bahan aktif Ketokonazol dengan konsentrasi 2%, lipid padat yang digunakan adalah gliseril monostearate (GMS). Alasan pemilihan GMS bentuk polimorf yang stabil serta memiliki potensi yang rendah untuk berubah bentuk dari satu bentuk ke bentuk polimorf lain. Lipid padat akan digabungkan dengan lipid cair. Lipid cair yang digunakan dalam kombinasi dengan matriks lipid NLC adalah *coconut oil*. Penggunaan *coconut oil* sebagai lipid cair berperan penting dalam mengurangi kristalisasi dan merupakan faktor utama yang mempengaruhi laju pelepasan bahan aktif dan efisiensi penjejakan dalam sistem NLC (Azmi *et al.*, 2020a)



Gambar 2. Sediaan NLC Ketokonazol

Tabel III. Hasil Karakteristik Fisikokimia NLC Ketokonazol

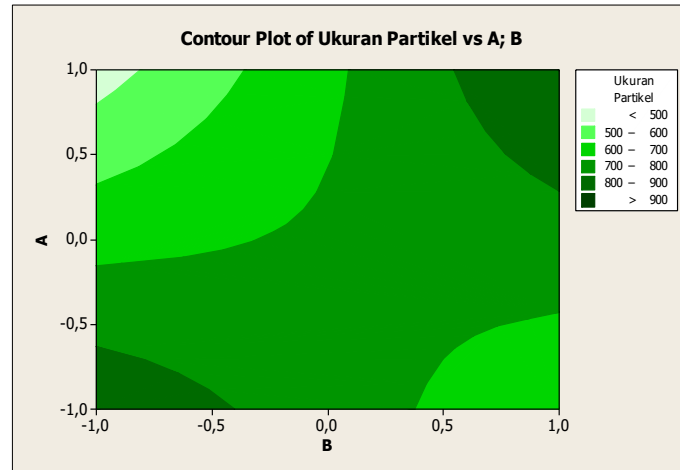
Formula	Ukuran Partikel ± SD (nm)	Polydispersity Index ± SD (PDI)	Zeta Potential ± SD (mV)	Viskositas ± SD (cps)	Daya Sebar ± SD (cm)	pH ± SD
F I	877,2 ± 0,3	0,736 ± 0,76	-45,2 ± 0,6	833 ± 0,8	5,9 ± 0,2	6,2 ± 0,1
F II	458,1 ± 0,6	0,165 ± 0,88	-37,2 ± 0,5	690 ± 0,7	4,8 ± 0,1	6,4 ± 0,2
F III	620,2 ± 0,1	0,832 ± 0,51	-32,1 ± 0,3	811 ± 0,9	6,3 ± 0,2	6,3 ± 0,1
F IV	900,9 ± 0,2	0,376 ± 0,37	-65,4 ± 0,8	759 ± 0,4	7,2 ± 0,1	5,9 ± 0,2

Ukuran partikel NLC Ketokonazol memiliki rentang 458,1 ± 0,6 hingga 900,9 ± 0,2 nm seperti terlihat **Tabel III**. Berdasarkan **Gambar 1** (*Contour plot* dari Ukuran partikel) terlihat bahwa A, and B memiliki efek signifikan terhadap ukuran partikel dengan *p values* 0,04 (*p* < 0,05). Persamaan regresi linier dengan menggunakan metode *full factorial design* terlihat pada persamaan 1.

$$X1 \text{ (nm)} = 714 - 34A + 47B \dots\dots\dots (1)$$

Berdasarkan analisis statistik, dapat diperoleh kesimpulan bahwa rasio lipid cair dan lipid padat mempengaruhi parameter ukuran partikel. NLC memiliki rentang ukuran partikel sebesar 10-1000 nm (Teixeira *et al.*, 2017). Faktor penambahan lipid cair pada formula berperan dalam mengecilkan ukuran, dengan meningkatkan konsentrasi lipid cair maka ukuran

partikel NLC berkurang hal serupa juga dilaporkan bahwa penambahan lipid cair ke dalam lipid padat cenderung mendorong pembentukan partikel-partikel kecil, yang mungkin disebabkan oleh peningkatan mobilitas matriks fase lipid setelah penambahan lipid cair (Mitsutake *et al.*, 2019) (Wu *et al.*, 2021)

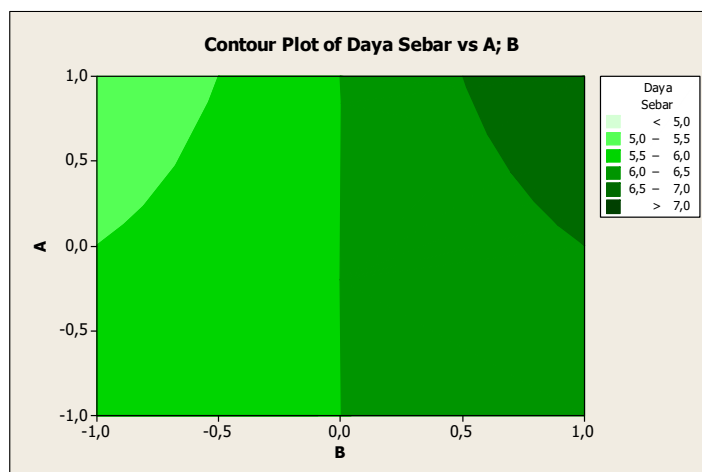


Gambar 3. Countour Plot Ukuran Partikel NLC Ketokonazol

Daya sebar dari NLC Ketokonazol memiliki rentang $4,8 \pm 0,1$ sampai $7,2 \pm 0,1$ cm seperti terlihat Tabel III. Berdasarkan Gambar 3 (*Contour plot* dari daya sebar) terlihat bahwa A dan B memiliki efek yang tidak signifikan terhadap daya sebar dengan *p values* 0,707 ($p > 0,05$). Persamaan regresi linier dengan menggunakan metode *full factorial design* terlihat pada persamaan 2.

$$X2 \text{ (cm)} = 6,00 + 0,001 X1 + 0,500 X2 \dots\dots\dots (2)$$

Berdasarkan analisis statistik dapat disimpulkan bahwa rasio polimer terhadap surfaktan tidak berpengaruh nyata terhadap nilai dispersi. Tujuan dari uji daya sebar adalah untuk mengukur penyebaran gel pada kulit. Dispersi gel yang baik adalah 5-7 cm. Jika difusibilitasnya terlalu rendah, formulasinya akan relatif sulit menyebar ketika dioleskan ke kulit (Azmi *et al.*, 2020b)

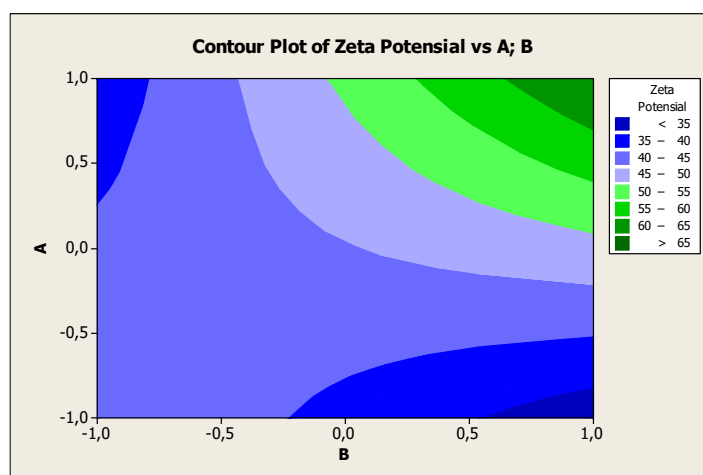


Gambar 4. Countour Plot Daya Sebar NLC Ketokonazol

Zeta Potensial dari NLC Ketokonazol memiliki rentang $32,1 \pm 0,3$ sampai $65,4 \pm 0,8$ mV seperti terlihat Tabel III. Berdasarkan Gambar 4 (*Contour plot* dari Zeta Potensial) terlihat bahwa A dan B memiliki efek tidak signifikan terhadap Zeta Potensial dengan *p values* 0,143 ($p > 0,05$). Persamaan regresi linier dengan menggunakan metode *full factorial design* terlihat pada persamaan 3.

$$X3 \text{ (mV)} = 44,8 + 6,3 A + 3,8 B \dots\dots\dots (3)$$

Berdasarkan analisa statistik, dapat disimpulkan bahwa rasio polimer dan surfaktan, tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap nilai Zeta Potensial. Berdasarkan hasil regresi menunjukkan hasil bahwa koefisien A (konsentrasi GMS) menunjukkan koefisien 6,3 hal ini menunjukkan bahwa variabel A memberikan pengaruh lebih besar terhadap nilai Zeta potensial dibandingkan dengan variabel B dengan koefisien 3,8. Pada [Tabel III](#) terlihat bahwa nilai zeta potensial lebih dari - 30 mV pada masing-masing formula pada sediaan NLC Ketokonazol menunjukkan kestabilan yang baik. Nilai Zeta Potensial kurang dari ± 10 mV menunjukkan kestabilan yang rendah dari sediaan sehingga terjadi gaya tarik menarik antar partikel yang mengakibatkan partikel bergabung menjadi satu ([Beloqui et al., 2016](#)) ([Bhattacharjee, 2016](#)).



Gambar 5. Countour Plot Zeta Potensial NLC Ketokonazol

Indeks polidispersitas (PDI) adalah ukuran dari distribusi massa molekul dalam sampel tertentu. Nilai ini menunjukkan hasil perhitungan dari berat rata-rata berat molekul dibagi dengan jumlah rata-rata berat molekul. Semakin mendekati nol berarti distribusinya semakin baik, rentang nilai 0,1-0,25 menunjukkan distribusi ukuran yang sempit, sementara nilai lebih dari 0,5 menunjukkan distribusi ukuran yang besar ([Weber et al., 2014](#)) Pengukuran distribusi ukuran partikel F1 didapatkan nilai rata-rata Indeks polidispersitas ($0,736 \pm 0,76$), F2 ($0,165 \pm 0,88$), F3 ($0,832 \pm 0,51$), dan F4 ($0,376 \pm 0,37$) hal ini menunjukkan bahwa keempat formula memiliki hasil PDI yang kurang baik karena distribusi ukuran yang lebih besar dari 0,5 ([Tamjidi et al., 2013](#))

Tujuan pengukuran pH adalah untuk mengukur keasaman dan kebasaan formulasi, khususnya formulasi topikal. Idealnya, formulasi topikal memiliki pH memenuhi spesifikasi dengan pH kulit 4,5-7. Formulasi yang terlalu asam bersifat mengiritasi dan mengiritasi kulit, sedangkan formulasi yang terlalu basa bersifat kering dan gatal ([Simon, 2012](#)) ([Rahayu et al., 2019](#)). Berdasarkan hasil pengukuran pH, diperoleh rentang pH yang diperoleh 5,9 sampai 6,4. Hasil pengukuran viskositas tercatat 690 $\pm$ 0,7 hingga 833 $\pm$ 0,8 cps seperti terlihat pada [Tabel III](#). Semakin tinggi konsentrasi lipid padat dalam formula maka viskositas NLC semakin meningkat ([Iqbal et al., 2012](#))

KESIMPULAN

Ketokonazol NLC telah berhasil diformulasikan dalam kombinasi lipid padat gliseril monostearat dan lipid cair yang berasal dari *coconut oil* menggunakan model *full factorial design*. Rasio konsentrasi lipid padat dan lipid cair berpengaruh signifikan pada ukuran partikel, tetapi tidak pada daya sebar dan zeta potensial. Hasil penelitian NLC Ketokonazol ini

diharapkan dapat menjadi pijakan untuk studi lanjutan NLC Ketokonazol, terkait pengujian karakteristik fisikokimia, stabilitas, dan aktivitas NLC Ketokonazol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Universitas PGRI Adi Buana Surabaya atas perolehan Hibah Adi Buana Tahun 2021 yang diselenggarakan oleh LPPM Universitas PGRI Adi Buana Surabaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Azmi, N. A. N., Hasham, R., Ariffin, F. D., Elgharbawy, A. A. M., & Salleh, H. M. (2020b). Characterization, Stability Assessment, Antioxidant Evaluation and Cell Proliferation Activity of Virgin Coconut Oil-based Nanostructured Lipid Carrier Loaded with Ficus deltoidea Extract. *Cosmetics*, 7(4), 83. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7040083>
- Baibhav, J., Gurpreet, S., Ac, R., & Seema, S. (n.d.). Development and Characterization of Clarithromycin Emulgel for topical delivery. *International Journal of Drug Development and Research*, 4(3), 0–0.
- Beloqui, A., Solinís, M. Á., Rodríguez-Gascón, A., Almeida, A. J., & Préal, V. 2016. Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 12(1), 143–161. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.09.004>
- Bhattacharjee, S. 2016. DLS and zeta potential – What they are and what they are not? *Journal of Controlled Release*, 235, 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.017>
- Choi, F. D., Juhasz, M. L. W., & Atanaskova Mesinkovska, N. 2019. Topical ketoconazole: A systematic review of current dermatological applications and future developments. *Journal of Dermatological Treatment*, 30(8), 760–771. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1573309>
- Dudhipala, N., & Ay, A. A. 2020. Amelioration of ketoconazole in lipid nanoparticles for enhanced antifungal activity and bioavailability through oral administration for management of fungal infections. *Chemistry and Physics of Lipids*, 232, 104953. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2020.104953>
- Ebtavanny, T. G., Soeratri, W., & Rosita, N. 2018. Effect of Lipid Composition on Nanostructured Lipid Carrier (NLC) on Ubiquinone Effectiveness as an Anti-aging Cosmetics. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 8(3). <https://doi.org/10.25258/ijddt.8.3.5>
- Evangelista, M. T. P., Abad-Casintahan, F., & Lopez-Villafuerte, L. 2014. The effect of topical virgin coconut oil on SCORAD index, transepidermal water loss, and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: A randomized, double-blind, clinical trial. *International Journal of Dermatology*, 53(1), 100–108. <https://doi.org/10.1111/ijd.12339>
- Fahmy, U. A., L. Alaofi, A., Awan, Z. A., Alqarni, H. M., & Alhakamy, N. A. 2020. Optimization of Thymoquinone-Loaded Coconut Oil Nanostructured Lipid Carriers for the Management of Ethanol-Induced Ulcer. *AAPS PharmSciTech*, 21(5), 137. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01693-1>
- Garcês, A., Amaral, M. H., Sousa Lobo, J. M., & Silva, A. C. 2018. Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112, 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.11.023>
- Hayes, A. F., & Montoya, A. K. 2017. A Tutorial on Testing, Visualizing, and Probing an Interaction Involving a Multicategorical Variable in Linear Regression Analysis. *Communication Methods and Measures*, 11(1), 1–30. <https://doi.org/10.1080/19312458.2016.1271116>
- Iqbal, M. A., Md, S., Sahni, J. K., Baboota, S., Dang, S., & Ali, J. 2012. Nanostructured lipid carriers system: Recent advances in drug delivery. *Journal of Drug Targeting*, 20(10), 813–830. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2012.716845>

- Kumai, Y., Suzuki, I., Tousen, Y., Kondo, T., Kayashita, J., Chiba, T., Furusho, T., & Takebayashi, J. 2022. Reliability in viscosity measurement of thickening agents for dysphagia management: Are results obtained by cone-and-plate rheometers reproducible between laboratories? *Journal of Texture Studies*, 53(2), 315–322. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12672>
- Lasoń, E., Sikora, E., & Ogonowski, J. 2013b. Influence of process parameters on properties of Nanostructured Lipid Carriers (NLC) formulation. *Acta Biochimica Polonica*, 60(4), Article 4. https://doi.org/10.18388/abp.2013_2056
- Malik, D. S., & Kaur, G. 2018. Nanostructured gel for topical delivery of azelaic acid: Designing, characterization, and in-vitro evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, 123–136. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.07.008>
- Mitsutake, H., Ribeiro, L. N. M., Rodrigues da Silva, G. H., Castro, S. R., de Paula, E., Poppi, R. J., & Breitzkreitz, M. C. 2019. Evaluation of miscibility and polymorphism of synthetic and natural lipids for nanostructured lipid carrier (NLC) formulations by Raman mapping and multivariate curve resolution (MCR). *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 135, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.002>
- Moghddam, S. M. M., Ahad, A., Aqil, M., Imam, S. S., & Sultana, Y. 2017. Optimization of nanostructured lipid carriers for topical delivery of nimesulide using Box-Behnken design approach. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 45(3), 617–624. <https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1167699>
- Pereira, R. R., Testi, M., Rossi, F., Silva Junior, J. O. C., Ribeiro-Costa, R. M., Bettini, R., Santi, P., Padula, C., & Sonvico, F. 2019. Ucuúba (*Virola surinamensis*) Fat-Based Nanostructured Lipid Carriers for Nail Drug Delivery of Ketoconazole: Development and Optimization Using Box-Behnken Design. *Pharmaceutics*, 11(6), 284. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060284>
- Pezeshki, A., Ghanbarzadeh, B., Mohammadi, M., Fathollahi, I., & Hamishehkar, H. 2014. Encapsulation of Vitamin A Palmitate in Nanostructured Lipid Carrier (NLC)-Effect of Surfactant Concentration on the Formulation Properties. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(Suppl 2), 563–568. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.083>
- Rahayu, A., Sari, D. P., & Ebtavanny, T. G. 2019. Design, Optimization and Characterization of Cefixime Microspheres. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 7(5), 3051–3055. <https://doi.org/10.21276/ijprhs.2019.05.02>
- Rahayu, Asti. 2022.. *Sediaan Semisolid*. Jakad Media Publishing. Hal 219
- Severino, P., Andreani, T., Macedo, A. S., Fanguero, J. F., Santana, M. H. A., Silva, A. M., & Souto, E. B. 2012. Current State-of-Art and New Trends on Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Oral Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/750891>
- Simon, P. 2012. Formulasi Dan Uji Penetrasi Mikroemulsi Natrium Diklofenak Dengan Metode Sel Difusi Franz Dan Metode Tape Stripping. *Skripsi, Prodi Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok*.
- Snow, Z., Martukanitz, R., & Joshi, S. 2019. On the development of powder spreadability metrics and feedstock requirements for powder bed fusion additive manufacturing. *Additive Manufacturing*, 28, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.04.017>
- 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 Opinion on Drug Delivery*, 17(3), 357–377. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1727883>
- Tamjidi, F., Shahedi, M., Varshosaz, J., & Nasirpour, A. 2013. Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 19, 29–43. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2013.03.002>
- Teixeira, M. C., Carbone, C., & Souto, E. B. 2017. Beyond liposomes: Recent advances on lipid based nanostructures for poorly soluble/poorly permeable drug delivery. *Progress in Lipid Research*, 68, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2017.07.001>

- Weber, S., Zimmer, A., & Pardeike, J. 2014. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for pulmonary application: A review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 86(1), 7–22.
- Wu, K.-W., Sweeney, C., Dudhipala, N., Lakhani, P., Chaurasiya, N. D., Tekwani, B. L., & Majumdar, S. 2021. Primaquine Loaded Solid Lipid Nanoparticles (SLN), Nanostructured Lipid Carriers (NLC), and Nanoemulsion (NE): Effect of Lipid Matrix and Surfactant on Drug Entrapment, in vitro Release, and ex vivo Hemolysis. *AAPS PharmSciTech*, 22(7), 240. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02108-5>