

Formulation and Characterization of Tretinoin Nanostructured Lipid Carriers Using Compritol and Tegocare

Garnadi Jafar*, Ryan Sofian, Reza Pratama, Al-fira Putriyanti

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Indonesia

Abstract

Tretinoin has a chemical-physical properties of having a molecular weight of 300.4 with a melting point of 181°C and a LogP of 6.3 and a Pka of 4.76. NLC is a new generation of carriers that has great potential for topical delivery. NLC preparations have several advantages over traditional topical formulations such as prolonged drug release, reduced skin irritation, and excellent contact with the affected skin location due to the range of drug delivery on a nano scale. This research is to develop formula and characterize NLC tretinoin with formula compritol, myritol and tegocare. NLC formulation of tretinoin is carried out by method of thermal homogenization and then sonicated using sonicator probe. The NLC formula is characterized by measuring particle size, polydispersity index, zeta potential, absorption efficiency and morphology. The characterization results indicate that NLC tretinoin has particle sizes all formulas have particle dimensions <350 nm with 2 times measurements over 30 days, polidispersibility index all formulae have values <0.5, potential zeta values all formula has values with range of values (+>20 mV), %EE all formulae have value >80%. The results show that NLC Tretinoin shows good results.

Keywords: compritol, nanostructured lipid carrier, tegocare, tretinoin

Pengembangan Formula dan Karakterisasi *Nanostructured Lipid Carriers* Tretinoin Menggunakan Compritol dan Tegocare

Abstrak

Tretinoin memiliki sifat fisiko kimianya yaitu memiliki bobot molekul sebesar 300.4 dengan titik lelehnya yaitu 181°C serta memiliki LogP yaitu 6,3 dan nilai Pka sebesar 4,76. NLC adalah generasi pembawa baru yang memiliki potensi besar untuk penghantaran topikal. Sediaan NLC memiliki beberapa keunggulan dibandingkan formulasi topikal tradisional seperti pelepasan obat yang berkepanjangan, mengurangi iritasi kulit, dan kontak yang sangat baik dengan lokasi kulit yang terkena karena jangkauan pengiriman obat dalam skala nano. Penelitian ini untuk mengembangkan formula dan mengkarakterisasi NLC tretinoin dengan formula compritol, myritol dan tegocare. Formulasi NLC tretinoin dilakukan dengan metode homogenisasi panas kemudian disonikasi menggunakan probe sonikator. Formula NLC dikarakterisasi dengan mengukur ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, efisiensi penjerapan dan morfologi. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa NLC tretinoin memiliki ukuran partikel semua formula memiliki ukuran partikel <350 nm dengan 2 kali pengukuran selama 30 hari, indeks polidispersitas semua formula memiliki nilai <0,5, nilai zeta potensial semua formula memiliki nilai dengan rentang nilai (+>20 mV), %EE semua formula memiliki nilai >80%. NLC tretinoin diuji morfologinya menggunakan TEM dengan hasil berbentuk bulat. Hasilnya menunjukkan bahwa NLC Tretinoin menunjukkan hasil yang baik.

Kata Kunci: compritol, nanostructured lipid carrier, tegocare, tretinoin

Article History:

Submitted 31 January 2024

Revised 22 October 2024

Accepted 21 November 2024

Published 31 October 2025

*Corresponding author:

garnadijafar@bku.ac.id

Citation:

Jafar, G.; Sofian, R.; Pratama, R.; Putriyanti, A. Formulation and Characterization of Tretinoin Nanostructured Lipid Carriers Using Compritol and Tegocare. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2025: 12 (3), 289-294.

1. Pendahuluan

Kulit merupakan pembungkus elastis yang letaknya paling luar yang dapat melindungi tubuh dari lingkungan hidup dan kulit merupakan area terluas dalam tubuh manusia yang berukuran $\pm 15\%$ dari berat tubuh dan luas kulit orang dewasa yaitu $1,5 \text{ m}^2$.¹ Salah satu masalah yang sering timbul pada kulit terutama pada bagian wajah yaitu jerawat. *Acne vulgaris* adalah salah satu penyakit dermatologis yang paling umum dan dapat berkembang pada semua usia. Untuk saat ini pengobatan jerawat dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu pengobatan secara oral dan pengobatan secara sistemik atau topikal.² Terapi topikal biasanya merupakan pengobatan lini pertama untuk beberapa penyakit kulit ringan dan sedang termasuk *acne vulgaris* yaitu golongan retinoid acid. Retinoid adalah turunan dari vitamin A, yaitu retinol, dan struktur kimia dari berbagai retinoid.³ Cara kerja utama yang terkait dengan retinoid topikal adalah keratolitik dan komedolitik dengan meningkatkan diferensiasi sel dan meningkatkan pergantian epitel folikel. Semua retinoid adalah senyawa lipofilik yaitu larut dalam lemak.⁴

Tretinoin atau asam retinoat all-trans adalah metabolit aktif A. Tretinoin dikategorikan dalam retinoid generasi pertama dan juga dikenal sebagai asam Vitamin A. Yang bekerja dengan mengikat reseptor asam retinoate (RAR) dan mengatur keratinisasi yang menghasilkan peningkatan penghilangan komedo dan menghambat pembentukan komedo baru.⁵ Tretinoin memiliki sifat fisiko kimianya yaitu memiliki bobot molekul sebesar 300,4 dengan titik lelehnya yaitu 181°C serta memiliki LogP yaitu 6,3 dan nilai Pka sebesar 4,76 (Pubchem). Dalam mengatasi masalah ini, maka diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang dapat dikembangkan untuk pengobatan topikal pada jerawat dengan menggunakan tretinoin. Dalam penelitian Tofani 2016 menunjukkan hasil pelepasan NLC Deoksirbutin lebih baik dibandingkan krim Deoksirbutin.⁶

Tretinoin memiliki sifat karakterisasi memiliki BCS Kelas IV sehingga akan sulit diformulasikan dalam bentuk sediaan konvensional, formulasi NLC dapat dilakukan untuk mengurangi keterbatasan tersebut. *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) memiliki keuntungan dapat meningkatkan peningkatan muatan obat, meningkatkan kelarutan, dapat mengontrol pelepasan obat dan dapat meningkatkan stabilitas pada tretinoin. Selain itu, bentuk NLC dapat memberikan efek oklusifitas yang tinggi sehingga dapat memberikan efek yang lebih maksimal dibandingkan sediaan konvensional.⁷ Menurut penelitian Jafar et al 2022 menggunakan lipid padat Compritol menunjukkan karakterisasi NLC vitamin E asetat yang memenuhi syarat⁸ dan menurut penelitian Aryani et al 2021 menggunakan surfaktan tegocare dapat menstabilkan

NLC yang mengandung ekstrak etanol daun teh.⁹ Penelitian ini untuk mengembangkan formula dan mengkarakterisasi NLC tretinoin dengan formula Compritol, Myritol dan Tegocare.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian yaitu alat gelas (Pyrex®) yang biasa digunakan, hot plate (Oxone®), magnetic stirrer (IKA® C-mag HS 10), sonikator probe (Lvyment® System CY-500, Spanyol), instrument particle size analyzer (PSA) (Malvern instruments Ltd, UK), microcentrifuge MPW-55 (Germany), Spektrofotometer UV (Shimadzu UV- 1800, Japan), instrumen Zetasizer (Zetasizer Nano ZS; Malvern, UK), instrumen Fourier Transform Infra-Red (FT-IR) (Aligent Technologies Cary 630 FT-IR, US), X-Ray Diffraction (XRD, US), Differential Scanning Calorimetry (DSC, Japan), botol semprot, neraca analitik (Mettler Toledo), minispin (Eppendorf, Germany), Transmission Electron Microscopy (TEM, JEOL JEM 1400, Germany) dan pH meter Toledo.

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan berupa zat aktif Tretinoin (BeauteLab, Indonesia) sebagai zat aktif, Lipid padat Compritol® atau Gliseril Dibehenat (PT. Gattefosc, Italy), Lipid cair Myritol® atau Capric Triglicerid (BASF Indonesia), Surfaktan Tegocare® atau Gliseril Stearat (PT. Evonik Industries, Singapore), methanol PA (Merck, Germany).

2.3. Prosedur

2.3.1. FT-IR (Fourier transform infra-red)

Pada karakterisasi bahan baku ini digunakan instrument FTIR (Fourier transform infra-red). Sampel yang diukur yaitu Tretinoin, Compritol®, serta campuran Compritol dan tretinoin. Sampel dilelehkan terlebih dahulu lalu tunggu hingga memadat kembali, setelah itu diambil beberapa dan digerus sampai halus lalu dianalisis menggunakan Spectrometer FTIR pada Panjang gelombang $500 - 4000 \text{ cm}^{-1}$.¹⁰

2.3.2. XRD (X-Ray Diffraction)

Pada karakterisasi bahan baku ini digunakan instrument XRD (X-Ray Diffraction). Sampel yang diukur yaitu Tretinoin, Compritol®, serta campuran Compritol dan tretinoin. Sampel dilelehkan terlebih dahulu lalu tunggu hingga memadat kembali, setelah itu diambil beberapa dan digerus sampai halus lalu dianalisis.^{10,11}

2.3.3. Pembuatan NLC Tretinoin

NLC dibuat dengan menggunakan metode homogenisasi panas kemudian dilanjutkan menggunakan ultrasonikasi probe dengan suhu 70°C. Tahap pertama, lipid padat Compritol® ditimbang kemudian dimasukkan lipid cair myritol®, kedua campuran dipanaskan pada suhu 70°C. Pada wadah lain, dipanaskan air kemudian digunakan untuk melarutkan Tegocare® hingga 100 mL. Setelah itu, fase air dan fase lipid digabungkan dan dibuat menjadi pra-emulsi menggunakan magnetic stirrer selama 15 menit dan amplitudo 60%. Dilakukan sonikasi dengan alat ultrasonikasi probe selama 15 menit (12,13).

2.3.4. Ukuran partikel dan Indeks Polidispersitas

Instrumen *Particle Size Analyzer* (Malvern ZSP Zetasizer (UK) digunakan untuk pengukuran ukuran partikel dan indeks polidispersitas dengan cara 1 mL sampel dimasukkan kedalam modul universal liquid pada suhu ruang dan dimasukkan kedalam alat, pengukuran dilakukan secara triplo.^{10,11}

2.3.5. Zeta Potensial

Instrumen *Zeta Analyzer* (Malvern ZSP Zetasizer) digunakan untuk pengukuran potensial zeta dengan cara 1 mL sampel dimasukkan kedalam modul universal liquid pada suhu ruang dan dimasukan kedalam alat dan ditutup menggunakan *elektroda dip cell* pengukuran dilakukan secara triplo.¹⁰

2.3.6. Penetapan Efisiensi Penjerapan (%EE)

Efisiensi penjerapan dari NLC Tretinoin digambarkan sebagai banyaknya zat aktif yang berhasil dijerap oleh nanopartikel dengan bantuan alat spektrofotometer. 1,5 mL sampel NLC Tretinoin diambil dan dimasukkan ke dalam vivaspin (Eppendorf, Jerman) kemudian disentrifugasi selama 3 siklus dengan masing-masing siklus selama 60 menit dengan kecepatan 13000 rpm. Hasil sentrifugasi berupa supernatan diambil. Kemudian dilakukan analisis dengan menggunakan

Spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 291 nm, hasil pengukuran dikonversi dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi Tretinoin sehingga didapatkan konsentrasinya dan dihitung persentase efisiensi penjerapan.¹⁰

2.3.7. Pengujian morfologi tretinoin NLC

Dilakukan analisis dengan menggunakan TEM (TEM-1400 Flash Electron Microscope JEOL Ltd) 0,2gram sampel NLC diencerkan dengan 10 mL air suling, kemudian diambil 1 tetes dan disebarkan pada grid tembaga 300-mesh yang dilapisi dengan membran karbon, ditunggu hingga kering. Kemudian ditambahkan Uranil Asetat 1/2% (b/v) sebagai pewarna dan ditunggu pada suhu kamar selama 120 detik hingga kering. Sampel dicek dan diambil beberapa foto dari berbagai perbesaran hingga didapatkan gambar yang memiliki resolusi sesuai dan dapat dianalisis.¹⁰

3. Hasil

NLC Tretinoin yang terbentuk selanjutnya dilakukan karakterisasi yang meliputi ukuran partikel, polidispersi indeks, zeta potensial, efisiensi entrapment dan morfologi.

Hasil ukuran partikel menunjukkan ukuran partikel yang paling kecil yaitu pada hari pertama 234,7 nm dan pada hari ke 30 yaitu 218,53 nm dengan indeks polidispersitasnya yaitu pada hari pertama 0,25 dan pada hari ke 30 yaitu 0,34. Perubahan ukuran partikel pada proses penyimpanan pada suhu ruang tidak memberikan nilai yang signifikan karena masih ada dikisaran (<350 nm).^{8,10}

Hasil indeks polidispersitas pada seluruh formula menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan yang signifikan dimana nilai probabilitas yang dihasilkan yaitu >0,05.^{10,11} Hal ini menunjukkan distribusi ukuran partikel yang merata pada sediaan NLC tretinoin.

Hasil karakterisasi zeta potensial menunjukkan bahwa seluruh formula dengan berbagai variasi konsentrasi

Tabel 1. Formulasi dan karakterisasi tretinoin NLC H-1

Formulasi H-1					Z-Ave	ZP	Efisiensi Entrapment	
					nm	PdI	mV	EE%
Kode	TRN (%)	CMP (%)	Myt (%)	CRE (%)				
F1	0,05	6	1	1	262,37±2,27	0,18±0,05	-36,07±0,69	81,945
F2	0,05	4	1	2	291,6±1,66	0,33±0,04	-53,04±1,28	84,8419
F3	0,05	3	1	2,5	234,7±5,76	0,25±0,02	-59,2±1,16	82,9109
F4	0,05	5	1	1,5	260,44±3,24	0,09±0,11	-51,2±1,28	85,8074
F5	0,05	2	1	3	234,47±6,05	0,34±0,07	-52,2±6,87	85,8074

Tabel 2. Formulasi dan karakterisasi tretinoin NLC H-30.

Formulasi H-30					Z-Ave	ZP	Efisiensi Entrapment
					nm	PdI	EE%
Kode	TRN (%)	CMP (%)	Myt (%)	CRE (%)		mV	
F1	0,05	6	1	1	304±5,49	0,53±0,04	-20,43±1,882
F2	0,05	4	1	2	317,3±47,224	0,57±0,14	-38,73±0,602
F3	0,05	3	1	2,5	218,53±4,142	0,34±0,09	-47,17±4,600
F4	0,05	5	1	1,5	236,07±1,929	0,26±0,04	-33,17±5,793
F5	0,05	2	1	3	232,33±15,39	0,4±0,02	-50,47±1,331

compritol dan tegocare memiliki nilai zeta potensial yang baik, dengan hasil yaitu -36,07 mV sampai -61,1 mV dan pada hari ke 30 yaitu -20,43 mV sampai -50,47 mV. Secara umum seluruh formulasi dengan berbagai variasi konsentrasi dapat dikatakan stabilitasnya cukup baik, karena berkisar -20 mV sampai dengan -62mV.¹⁰ Tingginya nilai hasil zeta potensial dapat memprediksi adanya gaya tolak menolak antar partikel sehingga dapat mengkondisikan tingkat stabilitas yang baik pada ukuran partikel.

Hasil efisiensi entrapment berkisar antara 81,9445% - 85,8074%. Hal ini menunjukkan memiliki hasil entrapment efisiensi yang baik (>80%).¹⁰ Hal ini menunjukkan keberhasilan penjerapan tretinoin oleh lipid padat yang berpengaruh terhadap muatan obat.

Hasil FT-IR dapat dilihat pada Gambar 1.c membuktikan pada panjang gelombang 500 – 1500 menunjukkan bahwa struktur gugus campuran memiliki kemiripan dengan struktur gugus pada tunggal masing-masing. Spektrum FTIR menunjukkan kompatibel karena tidak adanya interaksi antara tretinoin dengan compritol yang ditandai dengan tidak adanya puncak baru yang terdapat dalam FTIR.^{7,14}

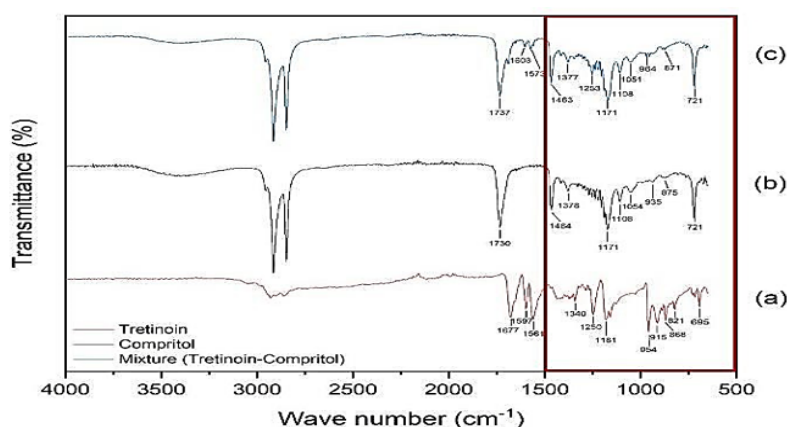
Hasil uji XRD ditunjukkan pada Gambar 2 Pola difraksi puncak intensitas tinggi menandakan sifat kristanilitas

dari zat yang diuji.¹⁵ Puncak deformasi menandakan obat mengalami penurunan nilai kristanilitas dapat dilihat dari adanya penurunan ketajaman puncak difraktogram serta adanya perubahan hilangnya beberapa puncak kristalin.^{7,9} Hal ini ditunjukkan dengan berubahnya ketajaman tingkat kristalinitas pada tretinoin setelah dicampurkan dengan lipid padat.

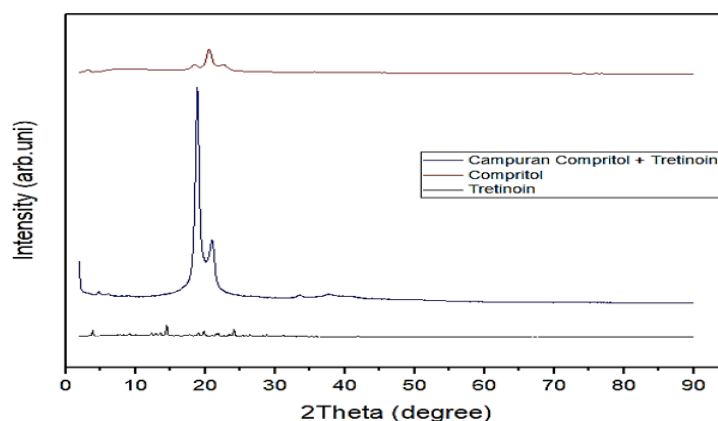
Hasil morfologi menggunakan alat *Transmission Electron Microscopy* (TEM) menunjukkan bahwa NLC Tretinoin yang dicampur dengan lipid padat Compritol® membentuk hasil sferis dan terdistribusi secara homogen.^{10,16} Bentuk speris akan memberikan sifat oklusifitas pada kulit yang baik, hal ini akan berpengaruh terhadap pelepasan obat, dengan sistem yang terkendali sehingga menyebabkan efek terapi yang maksimal.¹⁷

4. Pembahasan

FT-IR dapat dilihat pada gambar 1 membuktikan bahan yang digunakan dalam formula NLC tidak menghasilkan interaksi yang dapat menyebabkan munculnya senyawa baru dalam proses pencampuran yang pada akhirnya dapat mencegah efek yang ditimbulkan dari interaksi seluruh bahan yang digunakan . Spektrum FTIR yang dihasilkan belum menunjukkan gugus fungsi secara spesifik pada



Gambar 1. FTIR (a) Tretinoin, (b) Compritol, (c) Campuran



Gambar 2. Difraktogram Sinar-X (a) Tretinoin, (b) Compritol, (c) Campuran

panjang gelombang tertentu sehingga hal ini dapat diprediksi secara menyeluruh.^{7,14}

XRD dapat dilihat pada gambar 2 hasil menunjukkan terdapatnya perubahan sifat setiap bahan yang telah dicampurkan untuk kebutuhan formulasi NLC seperti halnya Tretinoin dengan sifat kristalinitasnya yang tinggi setelah dicampurkan dengan compritol adanya penurunan puncak secara signifikan, hal ini mengindikasikan keberhasilan compritol dalam merubah sifat kristalinitas.¹⁸ Sifat kristalinitas yang tinggi akan memberikan dampak dalam formulasi sediaan dan efek samping yang dihasilkan farmakologi.^{6,7}

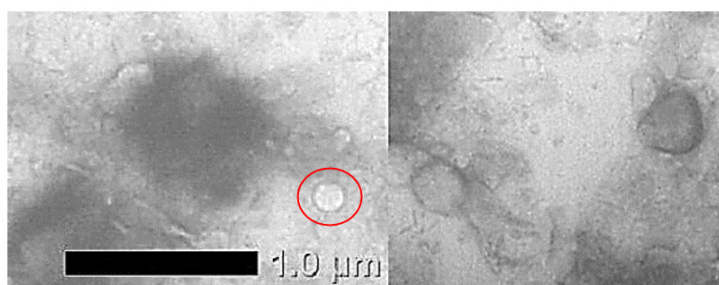
Karakterisasi fisik dari NLC tretinoin meliputi ukuran partikel, polidispersi indeks, zeta potensial dan morfologi. Hasil karakterisasi pada tabel 1 dan 2 menunjukkan selama penyimpanan 30 hari memiliki tingkat stabilitas yang baik, hal ini mengindikasikan kemampuan surfaktan tegocare mampu menurunkan energi bebas pada NLC sehingga dapat mempertahankan ukuran partikel dalam skala nano.¹⁹ Nilai zeta potensial mendapatkan hasil lebih dari $\pm 20\text{mV}$,¹⁰ hal ini menunjukkan gaya tolak menolak antar partikel tinggi sehingga dapat menghambat gaya tarik menarik yang menyebabkan terbentuknya proses aglomerasi yang pada akhirnya NLC tretinoin dapat mempertahankan ukuran partikelnya,²⁰ begitupun dapat dihubungkan dengan hasil polidispersi indeks dengan nilai kurang dari 0,5 sehingga memiliki tingkat kehomogenan yang tinggi partikel dalam suasana air¹⁰

yang pada akhirnya ukuran partikel stabil dan memiliki rentang kurang dari 350nm dalam suhu ruang.¹⁰ Hasil evaluasi morfologi pada gambar 3 memiliki bentuk sferis hal ini menunjukkan keberhasilan energi kavitas dari sonikator probe dalam pembentukan NLC dan kemampuan menyerap lipid padat terhadap tretinoin.^{10,16}

Karakterisasi kimia dari NLC tretinoin dilakukan dengan cara menetapkan persen efisiensi entrapment pada tabel 1 dan 2 selama 30 hari menunjukkan lebih dari 80%.¹⁰ Hasil kemampuan efektifitas lipid padat compritol menunjukkan performa dalam menyerap tretinoin yang sangat baik, dalam formula NLC terdapat lipid cair yang berpengaruh terhadap pemuatan obat lebih banyak dikarenakan konformasi compritol menjadi berubah dan memiliki sifat elastisitas sehingga akan berdampak terhadap keberhasilan formulasi serta efek terapeutik yang akan dihasilkan,²¹ walaupun dalam penelitian ini belum dilakukan uji aktivitas *in vitro* dan *in vivo*.

5. Simpulan

Tretinoin berhasil diformulasikan NLC dengan karakterisasi ukuran partikel ($<350\text{nm}$), nilai indeks polidispersitas ($<0,5$), nilai potensial zeta ($+>20\text{mV}$), nilai efisiensi penyerapan $>80\%$ dan pengujian morfologi memiliki bentuk yang sferis dan terdistribusi secara homogen.



Gambar 3. Analisis Morfologi NLC Tretinoin TEM

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa data yang dipublikasikan pada naskah ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak manapun

Daftar Pustaka

1. Meisel JS, Sfyroera G, Bartow-McKenney C, Gimblet C, Bugayev J, Horwinski J, et al. Commensal microbiota modulate gene expression in the skin. *Microbiome*. 2018;6(1):20.
2. Kim HJ, Kim YH. Exploring acne treatments: From pathophysiological mechanisms to emerging therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5302.
3. Miloshevska D, Roškar R. Use of retinoids in topical antiaging treatments: a focused review of clinical evidence for conventional and nanoformulations. *Adv Ther*. 2022;39(12):5351–75.
4. Pradhan M, Yadav K, Singh D, Singh MR. Topical delivery of fluocinolone acetonide integrated NLCs and salicylic acid enriched gel: A potential and synergistic approach in the management of psoriasis. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021;61:102282.
5. Veit JGS, De Glas V, Balau B, Liu H, Bourlond F, Paller AS, et al. Characterization of CYP26B1-selective inhibitor, DX314, as a potential therapeutic for keratinization disorders. *J Invest Dermatol*. 2021;141(1):72–83.
6. Jafar G, Agustin E, Puryani D. Pengembangan Formula Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Hidrokortison Asetat. 2019;06(01):83–96.
7. Tofani RP, Sumirtapura YC, Darijanto ST. Formulation, characterisation, and in vitro skin diffusion of nanostructured lipid carriers for deoxyarbutin compared to a nanoemulsion and conventional cream. *Sci Pharm*. 2016;84(4):634–45.
8. Tej KVMS, Moin A, Gowda D V, Karunakar G, Patel NP, Kamal SS. Nano structured lipid carrier based drug delivery system. 2016;8(2):627–43.
9. Aryani R, Hidayat AF, Karimah AZ. Desain dan Optimasi Nlc (Nanostructured Lipid Carriers) Ekstrak Etanol Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis* L. Kuntze) dengan Variasi Lipid. *J Ilm Farm Farmasyifa*. 2021;4(1):41–8.
10. JAFAR G, SALSABILLA S, SANTOSO R. Development And Characterization Of Compritol Ato® Base In Nanostructured Lipid Carriers Formulation With The Probe Sonication Method. *Int J Appl Pharm*. 2022;14(11):64–6.
11. Jafar G, Putriyanti A, Muhsinin S, Kencana B. Formulation and Characterization of Tretinoin Nanostructured Lipid Carriers Using Apifil and Cremophore. 2025;5(3):477–84.
12. Lalrengpuui J, Raza K, Mishra A, Shukla R. Retinoid nanoparticles: approachable gateway for acne treatment. *Heal Sci Rev*. 2022;4:100042.
13. Jafar G, Sucipto YK, Supriadi D. Development of the Formula and Characterization of Tretinoin Nanostructured Lipid Carriers (NLC) With Precirol ® Ato5 Using the Sonicator Probe Method. 2024;10(6):62–7.
14. Ghate VM, Lewis SA, Prabhu P, Dubey A, Patel N. Nanostructured lipid carriers for the topical delivery of tretinoin. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2016;108:253–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.07.026>
15. Ali A, Chiang YW, Santos RM. X-ray diffraction techniques for mineral characterization: A review for engineers of the fundamentals, applications, and research directions. *Minerals*. 2022;12(2):205.
16. Jafar G, Abdassah M, Rusdiana T, Khairunisa R. Development and characterization of precirol ato 88 base in nanostructured lipid carriers (Nlc) formulation with the probe sonication method. *Int J Appl Pharm*. 2021;13(3).
17. Gaba B, Fazil M, Khan S, Ali A, Baboota S, Ali J. Nanostructured lipid carrier system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. *Bull Fac Pharmacy, Cairo Univ*. 2015;53(2):147–59.
18. Ramadhoni MA, Jafar G, Halizah AN, Fatmawati F. Formulation and characterization of tretinoin nanosuspension and in silico testing as an anti-inflammatory. *Sci Midwifery*. 2025;13(1):188–98.
19. Thuy VN, Van TV, Dao AH, Lee B-J. Nanostructured lipid carriers and their potential applications for versatile drug delivery via oral administration. *OpenNano*. 2022;8:100064.
20. Khosa A, Reddi S, Saha RN. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;103(February):598–613. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.055>
21. Chauhan I, Yasir M, Verma M, Singh AP. Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;10(2):150–65.