

**Formulasi Nanonanoemulgel Tea Tree *Melaleuca alternifolia* Oil dengan Menggunakan *Full Factorial Design***

**Formulation *Nanonanoemulgel* Tea Tree *Melaleuca alternifolia* Oil using *Full Factorial Design***

**Asti Rahayu<sup>1,\*</sup>, Dewi Perwito Sari<sup>1</sup>, Ira Purbosari<sup>1</sup>, Prisma Trida Hardani<sup>1</sup>, Faqihuddin<sup>1</sup>, Wahyudi<sup>1</sup>, Astrid Kusuma Putri<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Kesehatan Universitas PGRI Adi Buana Surabaya

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah

\*Email Korespondensi: [astirahayu@unipasby.ac.id](mailto:astirahayu@unipasby.ac.id)

**Abstrak**

Tea tree oil (TTO) merupakan minyak esensial yang berasal dari *Melaleuca alternifolia* mengandung terpinen-4-ol. TTO memiliki aktivitas sebagai antimikroba. TTO gel bersifat hidrofobik sehingga membutuhkan sistem penghantaran untuk bisa berpenetrasi melewati stratum korneum. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuat nanoemulgel TTO, menggunakan Carbopol 940 dan Tween 80 digunakan sebagai surfaktan. Optimasi dan formulasi pada rancangan *full factorial design* adalah konsentrasi gelling agent Carbopol 940 (X1) dan konsentrasi emulgator tween 80 (X2). Optimasi formula ini bertujuan untuk mendapatkan hasil optimal pada variabel tergantung (Y) yaitu ukuran partikel (Y1), daya sebar (Y2), dan zeta potensial (Y3). Ukuran partikel dari nanoemulgel TTO memiliki rentang  $363,5 \pm 0,13$  sampai  $813,5 \pm 0,5$  nm, daya sebar memiliki rentang  $5,8 \pm 0,4$  sampai  $7,2 \pm 0,2$  cm, dan zeta potensial memiliki rentang nilai  $20,9 \pm 0,8$  sampai  $57,5 \pm 0,6$  mV. Variabel bebas memiliki nilai signifikan terhadap ukuran partikel dengan nilai  $p < 0,05$ , namun memiliki efek tidak signifikan terhadap daya sebar dan Zeta potensial, dengan nilai  $p > 0,05$ .

**Kata Kunci:**

Nanoemulgel, Tea tree oil, Carbopol 940, Tween 80, Desain

**Abstract**

Tea Tree Oil (TTO) is an essential oil from *Melaleuca alternifolia* containing terpinen-4-ol. TTO has strong antimicrobial activity. TTO gel is hydrophobic, a delivery system was needed that it could penetrate the stratum corneum. The purpose of this study was to make a TTO nanoemulgel, using

Carbapol 940 and Tween 80. In this research, formula was carried out using a full factorial design. Optimization and formulation in this research design were the concentration of the gelling agent, Carbapol 940 (X1) and the concentration of emulsifier, tween 80 (X2). Optimization of this formula aims to obtain optimal results on the dependent variable (Y) particle size (Y1), spreadability (Y2), zeta potential (Y3). The particle size of the TTO nanoemulgel had a range of  $363.5 \pm 0.13$  to  $813.5 \pm 0.5$  nm, the spreadability of nanoemulgel had a range of  $5.8 \pm 0.4$  to  $7.2 \pm 0.2$  cm, and the Zeta potential had a value range of  $20.9 \pm 0.8$  to  $57.5 \pm 0.6$  mV. The independent variable had a significant effect on particle size parameter with p value < 0.05, but had no significant effect on spreadability of nanoemulgel and Zeta potential, with p value > 0.05.

**Keywords:** Nanoemulgel, Tea tree oil, Carbapol 940, Tween 80, Design

**Submitted:** 30 July 2022

**Revised:** 31 December 2022

**Accepted:** 31 December 2022

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i6.1296>

## 1 Pendahuluan

Perawatan wajah adalah upaya untuk menjaga dan meningkatkan kesehatan, kecantikan dan sebagai *antiaging* kulit wajah. *Skincare treatment* pada umumnya berguna untuk meningkatkan perbaikan terhadap kulit wajah yang memiliki karakteristik tertentu. Karakteristik dan jenis kulit wajah bermasalah yang dimaksud adalah jerawat, komedo, flek dan lainnya. Jerawat adalah suatu kondisi kulit abnormal yang menginfeksi kulit manusia. Jerawat juga dapat dikatakan sebagai kelainan kulit yang disebabkan oleh peradangan kronis pada folikel polisebasea yang ditandai dengan adanya komedo, nodus, dan kista. Bentuk jerawat yang mengganggu dan tidak enak dipandang mata menyebabkan seseorang menjadi tidak percaya diri di depan banyak orang [1].

Perawatan jerawat secara topikal dapat memakai asam salisilat, sulfur, dan benzoil peroksida yang berakibat iritan dan terkadang menyebabkan para-keratolitik. Antibiotik yang biasa digunakan yakni eritromisin, klindamisin, dan tetracycline [2], namun pemakaian antibiotik dalam jangka waktu lama bisa menyebabkan *imuno-hipersensitivitas*. Salah satu bahan aktif dari bahan alam yang banyak digunakan sebagai *anti acne* adalah tea tree oil (TTO) [3].

TTO terdiri dari hidrokarbon terpen, monoterpen, dan sesquiterpen. Terpen merupakan hidrokarbon aromatis yang bersifat volatil. TTO merupakan minyak esensial yang berasal dari *Melaleuca alternifolia* mengandung terpinen-4-ol dan 1, 8-cineole. Terpinen-4-ol [4]. TTO memiliki aktivitas antimikroba yang kuat terhadap infeksi bakteri, virus, jamur, dan protozoa yang mempengaruhi kulit dan mukosa. serta bersifat anti-inflamasi. Beberapa penelitian menyatakan bahwa TTO bisa digunakan untuk pengobatan akne vulgaris, dermatitis seboroik, dan gingivitis kronis [5]. TTO gel bersifat hidrofobik sehingga dibutuhkan suatu sistem penghantaran sehingga bisa menembus lapisan stratum korneum.

Nanoemulgel merupakan sistem penghantaran yang banyak diteliti untuk mengatasi keterbatasan penetrasi dari bahan aktif yang bersifat hidrofobik. Nanoemulgel ini memiliki keuntungan besar pada sistem vesikular. Nanoemulgel dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat topikal yang lebih baik. Penggunaan nanoemulgel dapat digunakan dalam terapi analgesik dan obat antijamur [6]. Nanoemulgel memiliki beberapa sifat yang menguntungkan untuk penggunaan dermatologis seperti *thixotropic*, *greaseless*, mudah menyebar, mudah dilepas, *emolien*, *nonstaining*, umur simpan yang lama,

transparan, dan penampilan yang menarik [7] Nanoemulgel telah muncul sebagai sistem penghantaran obat yang menjanjikan untuk penghantaran obat hidrofobik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuat nanoemulgel TTO, menggunakan Carbapol 940 sebagai agen pembentuk gel. Tween 80 digunakan sebagai surfaktan. Emulsi disiapkan dan dimasukkan dalam basis gel [8].

## 2 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 *gelling agent* Carbopol 940 (X1) dan konsentrasi emulgator tween 80 (X2) lihat tabel 1. Optimasi formula ini bertujuan untuk mendapatkan hasil optimal pada variabel tergantung (Y) yaitu ukuran partikel (Y1), daya sebar (Y2), zeta potensial (Y3). *A randomized full factorial design* diaplikasikan untuk melakukan formulasi nanoemulgel TTO.

Tabel 1. Desain Optimasi Formula *Nanoemulgel* TTO menggunakan Model *Full Factorial Design* 2<sup>2</sup>

Variabel Bebas	Low (-1)	High (+1)
X1 = Konsentrasi Carbopol 940	0.4%	0.6%
X2 = Konsentrasi Tween 80	0.5%	1%
Variabel Terikat	Goal	
Y1 = Ukuran Partikel	Optimal	
Y2 = Daya Sebar	Optimal	
Y3 = Zeta Potensial	Optimal	

Tabel 2. Desain Formula *Nanoemulgel* TTO

Kode	X1 (Gelling agent Carbopol 940)	X2 (Surfactant Tween 80)
F1	+1	-1
F2	-1	-1
F3	-1	+1
F4	+1	+1

Keterangan :

X 1 = -1 (Kadar Minimum)

X 2 = +1 (Kadar Maksimum)

### 2.1 Uji Ukuran Partikel dan Zeta Potensial

*Particle size* dan distribusi ukuran partikel sediaan uji diperiksa dengan Delsa™--Nano. NLCs ditambahkan dengan air bebas CO<sub>2</sub> hingga 10 ml, kemudian dimasukkan dalam kuvet.

Pengamatan dilakukan pada sudut 165° dengan suhu 25°C [9].

### 2.2 Uji Daya Sebar

Gel ditempatkan pada gelas ukur. Kemudian letakkan gelas yang sama di atasnya, taruh 50 gram dan proses selama 1-2 menit. Diameter sebaran kemudian diukur saat benda uji berhenti menyebar [9].

### 2.3 Uji pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter L-AQUA untuk mengetahui adanya perubahan pH sediaan nanoemulgel selama waktu penyimpanan [10].

### 2.4 Uji Viskositas

Penentuan viskositas dilakukan dengan alat 'RION' viskosimeter VT-04E. sampel dimasukkan dalam *beakerglass* kemudian rotor dicelupkan dan alat dinyalakan. Nilai yang tercantum pada skala kemudian dicatat [9].

## 3 Hasil dan Pembahasan

Pada sediaan nanoemulgel dibuat empat formula untuk optimasi pembuatan. Formula tersebut mengandung bahan aktif TTO dengan kadar 10% dengan mengacu pada formula baku dan sediaan yang ada di pasaran, *gelling agent* yang dipakai Carbopol 940. Pemilihan Carbopol 940 karena pada konsentrasi kecil dapat membentuk sediaan gel dengan konsistensi yang baik dan juga bisa berfungsi sebagai emulgator. Untuk membentuk sediaan gel yang viskus dan jernih ditambahkan TEA (*trietanolamin*) sebagai *alkalizing agent* atau basa penetral bagi Carbopol 940, sebab saat carbomer dilarutkan dalam air bersifat asam oleh adanya gugus COOH bebas, dengan penambahan basa maka gugus COOH bebas yang menyebabkan gel encer akan menjadi COO<sup>-</sup> dan akan membentuk ikatan hidrogen intramolekuler dengan air sehingga gel yang dihasilkan lebih viskus dan jernih. Basa penetral yang dipakai adalah TEA karena jika dipakai basa yang kuat seperti NaOH maka Na<sup>+</sup> sebagai elektrolit kuat akan menghalangi proses hidrasi carbomer sehingga gel yang dihasilkan konsistensinya jelek [11].

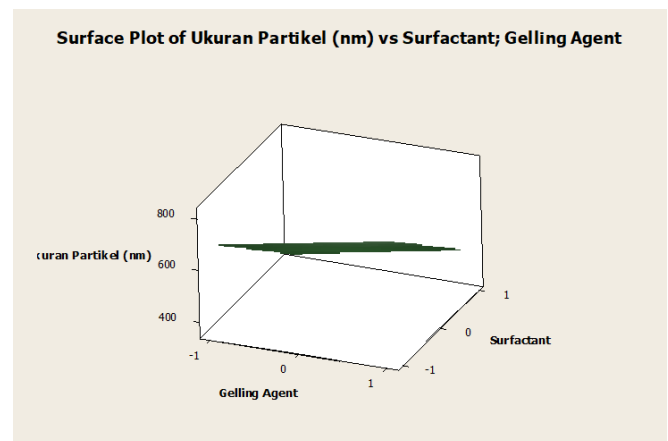
Tabel 3. Hasil Pengukuran pH pada Nanoemulgel TTO

Formula	pH ± SD
F1	5,60± 0,15
F2	5,34± 0,25
F3	5,10± 0,22
F4	5,88± 0,19

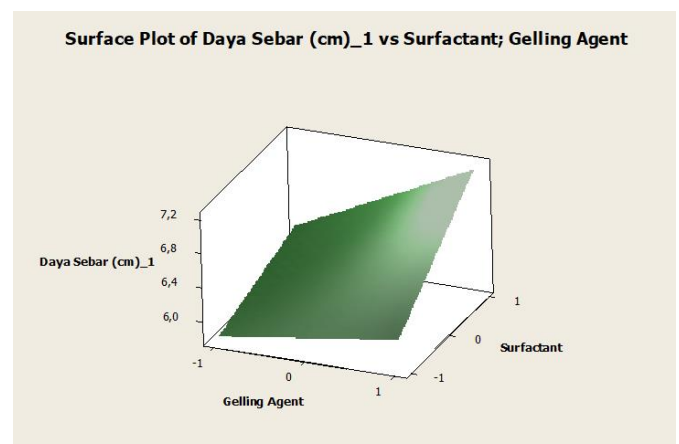
Tabel 4. Hasil Karakteristik Fisikokimika Nanoemulgel TTO

Formula	Ukuran Partikel ± SD (nm)	Polydispersity Index ± SD (PDI)	Zeta Potential ± SD (mV)	Viskositas ± SD (cps)	Daya Sebar ± SD (cm)
F1	690,7 ± 0,6	0,542 ± 0,12	20,9 ± 0,8	768 ± 0,5	5,8 ± 0,4
F2	813,5 ± 0,5	0,642 ± 0,15	43,6 ± 0,6	711 ± 0,6	6,1 ± 0,4
F3	363,5 ± 0,13	0,577 ± 0,22	37,5 ± 0,7	805 ± 0,2	6,2 ± 0,5
F4	787,9 ± 0,13	0,581 ± 0,45	57,5 ± 0,6	821 ± 0,4	7,2 ± 0,2

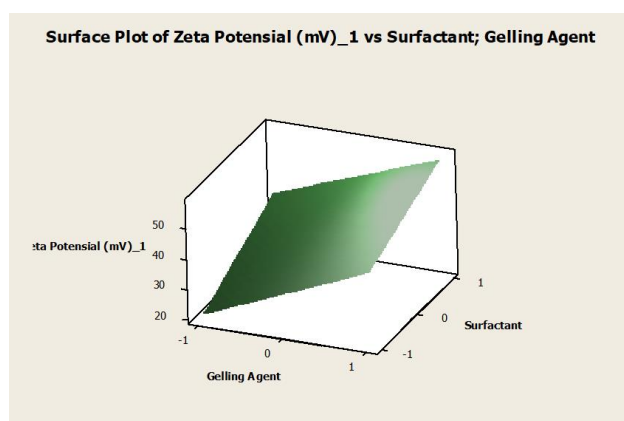
*Tea tree oil* (TTO) memiliki sifat antibakteri dan antijamur yang diketahui efektif dalam mengobati jerawat [12]. Jumlah minyak pohon teh yang digunakan adalah 5%. Carbopol 940 bertindak sebagai agen pembentuk gel. Carbopol 940 adalah agen pembentuk gel selulosa semi-sintetik yang tahan terhadap fenol dan stabil pada pH 3-11. Bahan dasar Carbopol 940 sangat mudah terdispersi dan mudah diaplikasikan pada kulit [13]. Propilen glikol bertindak sebagai pelembab yang menjaga stabilitas formulasi. Secara tidak langsung dapat mempertahankan kelembapan kulit agar tidak kering [14]. Propilen glikol yang digunakan sebagai pelembab adalah 15% [14]. Tween 80 digunakan sebagai pengemulsi dalam emulsi yang mencampur fase minyak dan air untuk membentuk sistem emulsi. Tween 80 diketahui tidak hanya menurunkan tegangan antar muka antara obat dan medium, tetapi juga membentuk misel sehingga molekul obat terbawa oleh misel dan larut dalam medium [2]. Tween 80 dipilih karena larut dalam etanol dan air serta memiliki HLB dan tegangan permukaan paling tinggi dibandingkan yang lain [14].



Gambar 1. *Surface Plot* untuk Ukuran Partikel



Gambar 2 . *Surface Plot* untuk Daya Sebar



Gambar 3 . *Surface Plot* untuk Zeta Potensial

Ukuran partikel dari nanoemulgel TTO memiliki rentang  $363,5 \pm 0,13$  sampai  $813,5 \pm 0,5$  nm seperti terlihat tabel 3. Berdasarkan gambar 1 dan gambar 2 (*Surface plot* dari Ukuran partikel) terlihat bahwa X1, dan X2 memiliki efek signifikan terhadap ukuran partikel dengan *p values* masing-masing 0,004 ; dan 0,002. Persamaan regresi linier dengan menggunakan metode *full factorial design* terlihat pada persamaan 1.

$$Y1 \text{ (nm)} = 589 + 61,8 X1 - 163 X2 \quad \text{(Persamaan 1)}$$

Berdasarkan analisa statistik, dapat disimpulkan bahwa rasio polimer dan surfaktan, yang mempengaruhi interaksi antara fase dispersi dan media disperse. Jumlah surfaktan dapat mempengaruhi distribusi ukuran partikel. Jika terjadi peningkatan jumlah konsentrasi polimer maka terjadi penurunan viskositas relatif sehingga mengakibatkan penurunan ukuran partikel rata-rata.

Daya sebar dari nanoemulgel TTO memiliki rentang  $5,8 \pm 0,4$  sampai  $7,2 \pm 0,2$  cm seperti terlihat tabel 3. Berdasarkan gambar 3 dan gambar 4 (*Surface plot* dari daya sebar) terlihat bahwa X1, dan X2 memiliki efek tidak signifikan terhadap daya sebar dengan *p values* masing-masing 0,314 ; dan 0,278. Persamaan regresi linier dengan menggunakan metode *full factorial design* terlihat pada persamaan 2.

$$Y1 \text{ (cm)} = 6,33 + 0,325 X1 + 0,375 X2 \quad \text{(Persamaan 2)}$$

Berdasarkan analisa statistik, dapat disimpulkan bahwa rasio polimer dan surfaktan, tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap nilai daya sebar. Tujuan dari uji daya sebar adalah untuk mengukur penyebaran gel pada kulit. Dispersi gel yang baik adalah antara 5-7 cm [15] Jika difusivitas terlalu rendah, maka sediaan akan relatif sulit menyebar ketika diterapkan pada kulit.

Zeta Potensial dari nanoemulgel TTO memiliki rentang  $20,9 \pm 0,8$  sampai  $57,5 \pm 0,6$  mV seperti terlihat tabel 3. Berdasarkan gambar 5 dan gambar 6 (*Surface plot* dari Zeta Potensial) terlihat bahwa X1, dan X2 memiliki efek tidak signifikan terhadap Zeta Potensial dengan *p values* masing-masing 0,040 ; dan 0,056. Persamaan regresi linier dengan menggunakan metode *full factorial design* terlihat pada persamaan 3.

$$Y1 \text{ (cm)} = 6,33 + 0,325 X1 + 0,375 X2 \quad \text{(Persamaan 3)}$$

Berdasarkan analisa statistik, dapat disimpulkan bahwa rasio polimer dan surfaktan, tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap nilai Zeta Potensial.

Tujuan pengujian pH adalah untuk mengukur keasaman dan kebasahan 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 [16]. Rentang nilai pH yang diperoleh pada penelitian adalah  $5,10 \pm 0,22$  hingga  $5,88 \pm 0,19$ .

Hasil uji viskositas tercantum pada tabel 3. Kenaikan konsentrasi gelling agent Carbopol 940 menyebabkan peningkatan viskositas sediaan nanoemulgel TTO. Semakin tinggi konsentrasi Carbopol 940 yang dipakai maka semakin kental sediaan. Semakin tinggi nilai viskositasnya maka semakin meningkat tingkat kekentalan sediaan tersebut. Viskositas sediaan gel tergantung dalam struktur dan berat



molekul bahan pembentuk gel atau basis gel yang dipakai. Carbopol 940 adalah polimer yang berasal dari selulosa yang umum digunakan sebagai polimer [17]. Dalam dispersi polimer turunan selulosa, gugus hidroksil (OH) dari molekul air memiliki ikatan hidrogen yang memungkinkan polimer Carbopol 940 menembus ke dalam rongga yang dibentuk oleh air [18]. Ikatan hidrogen ini berperan dalam proses hidrasi dan *swelling*, oleh karena itu peningkatan konsentrasi Carbopol 940 akan meningkatkan ikatan gugus hidroksil sehingga dapat meningkatkan viskositas sediaan [19], [20].

#### 4 Kesimpulan

Nanoemulgel TTO telah berhasil diformulasikan menggunakan *gelling agent* Carbopol 940 dan *emulsifying agent* Tween 80. Optimasi dan formulasi menggunakan model *full factorial design 2<sup>2</sup>*. Rasio konsentrasi perbandingan *gelling agent* Carbopol 940 dan *emulsifying agent* Tween 80 memiliki pengaruh signifikan terhadap ukuran partikel, namun tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap daya sebar dan zeta potensial.

#### 5 Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Universitas PGRI Adi Buana Surabaya atas fasilitas laboratorium Farmasetika Prodi S1 Farmasi dan Laboratorium Fisika ITS yang sudah memberikan support dalam pengujian menggunakan instrumen *Zetasizer*.

#### 6 Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

#### 7 Daftar Pustaka

[1] L. Fox, C. Csongradi, M. Aucamp, J. Du Plessis, and M. Gerber, "Treatment Modalities for Acne," *Molecules*, vol. 21, no. 8, Art. no. 8, Aug. 2016, doi: 10.3390/molecules21081063.

[2] S. B. Chauhan, "Formulation and evaluation of emulgel for the treatment of acne," *Res. J. Pharm. Technol.*, vol. 13, no. 8, p. 3598, 2020, doi: 10.5958/0974-360X.2020.00636.8.

[3] K. A. Hammer, "Treatment of acne with tea tree oil (*melaleuca*) products: A review of efficacy,

tolerability and potential modes of action," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 45, no. 2, pp. 106–110, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.011.

[4] E. Yadav, S. Kumar, S. Mahant, S. Khatkar, and R. Rao, "Tea tree oil: a promising essential oil," *J. Essent. Oil Res.*, vol. 29, no. 3, pp. 201–213, May 2017, doi: 10.1080/10412905.2016.1232665.

[5] N. Pazyar, R. Yaghoobi, N. Bagherani, and A. Kazerouni, "A review of applications of tea tree oil in dermatology," *Int. J. Dermatol.*, vol. 52, no. 7, pp. 784–790, 2013, doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05654.x.

[6] A. Panwar *et al.*, "Emulgel: A review," *Asian J Pharm Life Sci*, vol. 1, pp. 333–343, Sep. 2011.

[7] D. N. Tanaji, "Emulgel: A Comprehensive Review for Topical Delivery of Hydrophobic Drugs," *Asian J. Pharm. AJP Free Full Text Artic. Asian J Pharm*, vol. 12, no. 02, Art. no. 02, Aug. 2018, doi: 10.22377/ajp.v12i02.2366.

[8] R. Khullar, D. Kumar, N. Seth, and S. Saini, "Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery," *Saudi Pharm. J.*, vol. 20, no. 1, pp. 63–67, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.jsps.2011.08.001.

[9] J. SAINY, U. ATNERIYA, J. lal KORI, and R. MAHESHWARI, "Development of an Aloe vera-based Emulgel for the Topical Delivery of Desoximetasone," *Turk. J. Pharm. Sci.*, vol. 18, no. 4, pp. 465–475, Aug. 2021, doi: 10.4274/tjps.galenos.2020.33239.

[10] R. Gul, N. Ahmed, N. Ullah, M. I. Khan, A. Elaissari, and Asim. ur. Rehman, "Biodegradable Ingredient-Based Emulgel Loaded with Ketoprofen Nanoparticles," *AAPS PharmSciTech*, vol. 19, no. 4, pp. 1869–1881, May 2018, doi: 10.1208/s12249-018-0997-0.

[11] P. Sinha *et al.*, "Development, optimization, and characterization of a novel tea tree oil nanogel using response surface methodology," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 42, no. 9, pp. 1434–1445, Sep. 2016, doi: 10.3109/03639045.2016.1141931.

[12] A. Afzal, N. Hussain, I. Hussain, S. Munawar, A. Mumtaz, and N. Qureshi, "Preparation of *Spilanthes acmella* based emulgel: Antimicrobial study and evaluation," *Pak. J. Pharm. Sci.*, vol. 35, pp. 287–295, Jan. 2022, doi: 10.36721/PJPS.2022.35.1.SUP.287-295.1.

[13] M. S. Algahtani, M. Z. Ahmad, and J. Ahmad, "Nanoemulsion loaded polymeric hydrogel for topical delivery of curcumin in psoriasis," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 59, p. 101847, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101847.

[14] R. C. Rowe, P. Sheskey, and M. Quinn, *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.

- [15] L. Dong, C. Liu, D. Cun, and L. Fang, "The effect of rheological behavior and microstructure of the emulgels on the release and permeation profiles of Terpinen-4-ol," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 78, pp. 140–150, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.ejps.2015.07.003.
- [16] P. Simon, "Formulasi Dan Uji Penetrasi Mikroemulsi Natrium Diklofenak Dengan Metode Sel Difusi Franz Dan Metode Tape Stripping," *Skripsi Prodi Farm. FMIPA Univ. Indones. Depok*, 2012.
- [17] B. P. Raut, S. A. Khan, A. A. Ubhate, and R. O. Ganjiwale, "A REVIEW ON HERBAL NANOEMULGEL FOR THE TREATMENT OF ACNE VULGARIS," *World J. Pharm. Res.*, p. 11.
- [18] S. Chanturee and W. Tiyaboonchai, "Mucoadhesive nanostructured lipid carriers (NLCs) as potential carriers for improving oral delivery of curcumin," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 43, no. 3, pp. 432–440, Mar. 2017, doi: 10.1080/03639045.2016.1257020.
- [19] N. Üstündağ-Okur, E. H. Gökçe, D. İ. Bozbıyık, S. Eğrilmez, G. Ertan, and Ö. Özer, "Novel nanostructured lipid carrier-based inserts for controlled ocular drug delivery: evaluation of corneal bioavailability and treatment efficacy in bacterial keratitis," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 12, no. 11, pp. 1791–1807, Nov. 2015, doi: 10.1517/17425247.2015.1059419.
- [20] U. Nagaich and N. Gulati, "Nanostructured lipid carriers (NLC) based controlled release topical gel of clobetasol propionate: design and in vivo characterization," *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 6, no. 3, pp. 289–298, Jun. 2016, doi: 10.1007/s13346-016-0291-1.