



DESAIN DAN OPTIMASI NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) EKSTRAK ETANOL DAUN TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L. Kuntze) DENGAN VARIASI LIPID

Ratih Aryani^{1*}, Aulia Fikri Hidayat², Atika Zulfa Karimah³

^{1,2,3}Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Bandung

Info Article

Submitted :

30 Desember 2020

Revised :

3 Januari 2021

Accepted :

3 Januari 2021

Corresponding Author :

Ratih Aryani

Email :

ratih_aryani@gmail.com

ABSTRAK

Daun teh hijau (*Camellia sinensis*) mengandung senyawa polifenol katekin yang mempunyai aktivitas antioksidan. Senyawa turunan katekin terbesar di dalam teh hijau adalah EGCG (*epigallocatechin gallate*). Sistem penghantaran NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) diharapkan dapat memperbaiki stabilitas dan ketersediaan hayati EGCG. Tujuan penelitian ini adalah untuk memperoleh formula optimum NLC ekstrak etanol daun teh hijau berdasarkan karakteristik ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial. Desain dan optimasi formula dibuat dengan variasi lipid, terdiri atas lipid padat (gliseril monostearat, setil alkohol, setil palmitat, gelucire 44/14, precirol ATO5), lipid cair (labrafac), serta surfaktan (poloxamer 188 dan tegocare) menggunakan metode homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi. Formula terbaik terdiri atas 0,1% ekstrak etanol daun teh hijau, 4% lipid dengan perbandingan lipid padat : cair (9:1), lipid padat (gelucire 44/14 : precirol ATO5 (1:4)) dan lipid cair (labrafac) serta 1% poloxamer 188. Karakteristik formula NLC yang diperoleh memiliki tampilan visual koloid kehijauan, ukuran partikel 359,6 nm, indeks polidispersitas 0,296 dan zeta potensial -0,17 mV.

Kata kunci: EGCG, NLC, *Nanostructured Lipid Carriers*, Teh hijau.

Access this article



ABSTRACT

Green tea (*Camellia sinensis*) leaves contain catechin-derived polyphenolic compound, with EGCG (*epigallocatechin gallate*) being the major constituents. Nanostructured Lipid Carriers (NLC) was considered one of the most suitable drug delivery system to improve stability and bioavailability of EGCG. The purpose of this study was to obtain optimal formula of green tea leaves ethanol extract NLC, based on its particle size, polydispersity index, and zeta potential characteristics. Several lipid combinations were screened, consisting of solid lipids (glyceryl mono stearate, cetyl alcohol, cetyl palmitate, gelucire 44/14 and precirol ATO5), liquid lipid (labrafac), and surfactant (poloxamer 188 and tegocare). Selected lipids were then homogenized using high speed homogenizer and ultrasonicated. The most optimal NLC formula was consisted of 0,1% ethanol extract of green tea leaves, 4% lipids with ratio 9:1 (solid lipid : liquid lipid), solid lipid (gelucire 44/14 : precirol ATO5 (1:4)) and liquid lipid (labrafac), and 1% Poloxamer 188. Obtained

NLC were greenish colloid in appearance, with the particle size of 359.6 nm, polydispersity index 0.296 and zeta potential -0.17 mV.

Keywords: EGCG, NLC, Nanostructured Lipid Carriers, Green tea

1. PENDAHULUAN

Sistem penghantaran obat baru dapat dikembangkan untuk mengatasi masalah kelarutan dalam air, ketersediaan hayati dan stabilitas yang buruk. NLC (*Nanostructured lipid carriers*) merupakan sistem baru berukuran 10-1000 nm yang terdiri dari lipid padat, lipid cair (minyak) yang distabilkan oleh surfaktan (Chauhan et al., 2020). Lipid padat bertugas dalam membentuk inti matriks lipid dan adanya lipid cair atau minyak dapat mengurangi keteraturan kisi kristal matriks lipid, sedangkan surfaktan berfungsi mengurangi energi bebas dan mengurangi ketegangan antar muka antara fase lipid dan fase air sebagai pendispersi (Müller et al., 2007).

NLC merupakan sistem pembawa generasi baru dari *solid lipid nanoparticles* (SLN) yang dapat digunakan sebagai pembawa obat untuk penghantaran topikal, dermal dan transdermal. NLC dikembangkan untuk mengatasi beberapa keterbatasan yang dimiliki SLN, yaitu NLC dapat menaikkan kapasitas pemuatan untuk sejumlah senyawa aktif dan dapat meminimalkan kerusakan senyawa aktif selama penyimpanan, karena senyawa aktif terenkapsulasi di dalam lipid (Pardeike et al., 2009). Adanya penambahan lipid cair akan mengubah struktur kisi kristal lipid padat yang teratur menjadi struktur yang tidak beraturan, sehingga dapat meningkatkan ruang bagi pemuatan senyawa aktif (Ebtavanny et al., 2018).

Umumnya stratum corneum kulit mengandung air sebanyak 20%, sehingga dapat menjadi penghalang bagi

penyerapan percutan zat. Sistem NLC yang terdiri dari lipid memiliki sifat oklusif yang dapat menghambat penguapan air. Penggunaan NLC dapat meningkatkan hidrasi kulit yang menyebabkan meningkatnya celah antar korneosit, sehingga penetrasi obat ke dalam kulit akan lebih mudah. Disamping itu ukuran partikel yang kecil juga dapat mengurangi penguapan air dari kulit, dimana faktor oklusi lipid nanopartikel yang berukuran 200 nm menunjukkan sifat oklusi 50%, sedangkan faktor oklusi untuk lipid mikro partikel ($>1 \mu\text{m}$) hanya dapat menunjukkan sifat oklusi 10% (Sahoo, 2020). Berdasarkan penelitian, penetrasi flurbiprofen dapat ditingkatkan dengan sistem NLC. Selama 34 jam larutan flurbiprofen dapat berpenetrasi sebanyak $29,81 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, sedangkan NLC flurbiprofen dapat berpenetrasi sebanyak $91,35 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Mira et al., 2011).

Teh hijau (*Camellia sinensis* L.) memiliki aktivitas farmakologi sebagai antioksidan yang kuat. Berdasarkan penelitian, ekstrak etanol daun teh hijau memiliki nilai IC_{50} sebesar $3,17 \mu\text{g}/\text{mL}$ (Sutarna dkk., 2013). Senyawa polifenol merupakan metabolit sekunder yang paling besar kandungannya di dalam teh hijau (*Camellia sinensis* L.). Polifenol tersebut adalah katekin yang terdiri dari berbagai jenis seperti *epigallocatechin* (EGC), *epicatechin* (EC), *epicatechin gallate* (ECG), and *epigallocatechin gallate* (EGCG) (Granja et al., 2017).

EGCG merupakan komponen polifenol utama, yaitu terdapat sekitar 60-70% dari jumlah total katekin (Svobodová et al., 2003). Karena adanya gugus hidroksi

pada cincin A, B dan D menyebabkan EGCG mempunyai potensi sebagai senyawa antioksidan serta daya antioksidannya paling besar dibandingkan dengan jenis katekin lainnya (He et al., 2018; Ouyang et al., 2020). Namun, senyawa EGCG memiliki stabilitas yang buruk karena mengalami degradasi yang cepat menyebabkan hilangnya aktivitas biologis serta memiliki massa molekul yang besar (458 dalton) sehingga mengakibatkan buruknya penetrasi percutan (Aryani et al., 2019). Oleh karena itu, pada pengembangan sistem penghantaran topikal ekstrak teh hijau, dibuat *nanostructured lipid carriers* (NLC) menggunakan variasi lipid.

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah menentukan formulasi penggunaan variasi lipid yang terpilih untuk dapat menghasilkan NLC dengan karakteristik yang baik berdasarkan nilai ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula yang optimum dalam menghasilkan sediaan NLC ekstrak etanol daun teh hijau dengan karakteristik yang baik serta hasil penelitian ini dapat memberikan informasi desain pengembangan penghantaran obat baru NLC untuk jalur topikal.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Alat

Homogenizer (IKA), *magnetic stirrer-hot plate* (Thermo scientific), maserator, oven (Memmert), *particle size analyzer* (Delsa nanosizer Beckman Coulter), *rotary vaccum evaporator*, sentrifugator, timbangan analitik (Mettler Toledo), ultra turrax (IKA), ultrasonikator (Bronson), vortex.

2.2 Bahan

Daun teh hijau (*Camellia sinensis*) yang diperoleh dari perkebunan teh Kertamanah Pengalengan, Jawa Barat, dan dideterminasi di laboratorium taksonomi tumbuhan, Universitas Padjadjaran, etanol 96%, gliseril monostearat (GMS), setil alkohol, setil palmitat, Tegocare dan Poloxamer 188 diperoleh dari CV. Sumber Rezeki, labrafac, gelucire 44/14 dan Precirol ATO5 diperoleh dari PT. Menjangan Sakti.

2.3 Metode

2.3.1 Penetapan karakteristik simplisia, ekstraksi dan skrining fitokimia ekstrak

Penetapan karakteristik simplisia daun teh hijau meliputi kadar air, susut pengeringan, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, kadar sari larut air, dan kadar sari larut etanol. Selanjutnya simplisia daun teh dimaserasi dengan etanol 96%. Filtrat diuapkan menggunakan *rotary vaccum evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental dengan nilai rendemen sebesar 21%. Pada simplisia dan ekstrak kental yang diperoleh dilakukan skrining fitokimia.

2.3.2 Skrining lipid dan surfaktan

Skrining lipid dilakukan terhadap gliseril monostearat, setil palmitat, setil alkohol, gelucire 44/14, precirol ATO5, kombinasi gelucire 44/14 : precirol ATO5 (1:1) dan gelucire 44/14 : precirol ATO5 (1:4). Masing-masing lipid sebanyak 1 gram dilelehkan hingga suhu 5°C diatas titik leleh kemudian dimasukkan 25 mg ekstrak kental lalu campuran diaduk. Lipid yang terpilih adalah lipid yang dapat melarutkan ekstrak dengan baik tanpa adanya endapan yang tertinggal dan ketika lipid memadat dapat menjadi satu fasa. Lipid yang terpilih diformulasikan dengan surfaktan (Tween 80 dan Poloxamer 188).

Kombinasi lipid dan surfaktan yang paling baik adalah yang membentuk sistem koloid dan tidak terjadi pemisahan ketika dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 3500 rpm selama 3 jam dengan ukuran partikel berada rentang nanometer (Fernandes et al., 2020).

2.3.3 Optimasi nanostructured lipid carrier (NLC)

Fase lipid dibuat dengan mencampurkan lipid padat dan cair yang terpilih dan dilelehkan hingga mencapai suhu 5°C diatas titik lelehnya. Sedangkan fase air dibuat dengan mencampurkan akuades dan surfaktan. Fase air dimasukkan ke dalam fase lipid untuk membentuk campuran pre-emulsi. Pre-emulsi dihomogenisasi dengan ultra turrax pada kecepatan 11000 rpm selama 1 menit dilanjutkan dengan ultrasonikasi menggunakan sonikator selama 50 menit. Dispersi NLC didinginkan dalam penangas es sampai suhu kamar ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) dan disimpan pada suhu 4°C. Selanjutnya dilakukan pengukuran ukuran partikel (Rosli et al., 2015).

2.3.4 Karakterisasi NLC ekstrak etanol daun teh hijau

NLC ekstrak etanol daun teh hijau dibuat dengan menggunakan campuran lipid dan surfaktan yang paling baik berdasarkan karakterisasi ukuran partikel. Campuran lipid dilelehkan hingga mencapai suhu 5°C diatas titik lelehnya kemudian ekstrak etanol daun teh ditambahkan ke dalam fase lipid, sedangkan fase air terdiri dari akuades dan

surfaktan. Fase air dimasukkan ke dalam fase lipid untuk membentuk campuran pre-emulsi. Pre-emulsi dihomogenisasi dengan ultra turrax pada kecepatan 11000 rpm selama 1 menit dilanjutkan dengan ultrasonikasi menggunakan sonikator selama 50 menit. Dispersi NLC didinginkan dalam penangas es sampai suhu kamar ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) dan disimpan pada suhu 4°C. Selanjutnya dilakukan pengukuran ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial (Rosli et al., 2015).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Penetapan parameter standar simplisia, ekstraksi dan skrining fitokimia

Hasil simplisia daun teh hijau yang digunakan telah memenuhi parameter standarisasi, karena hasil pemeriksaan menunjukkan nilai yang dipersyaratkan di dalam monografi farmakope herbal. Kadar air yang memenuhi persyaratan dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme. Nilai susut pengeringan yang hampir sama dengan kadar air menunjukkan bahwa simplisia hanya mengandung sedikit zat yang mudah menguap. Penentuan kadar abu menggambarkan adanya cemaran logam berat yang tahan pada suhu tinggi. Sedangkan kadar sari larut etanol dan air menunjukkan jumlah senyawa aktif yang dapat tersari baik oleh pelarut etanol maupun air. Hasil penetapan parameter standar simplisia daun teh hijau dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Hasil penetapan parameter standar simplisia daun teh hijau

Parameter uji	Hasil	Persyaratan (Kemkes RI, 2017)
Kadar air	8,75	≤ 10%
Susut pengeringan	8,80	≤ 10%
Kadar abu total	4,72	≤ 5,6%
Kadar abu tidak larut asam	0,58	≤ 0,6%
Kadar sari larut etanol	6,2	≥ 4,5%
Kadar sari larut air	8,6	≥ 8,4%

Skruining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terdapat dalam simplisia

dan ekstrak. Hasil dapat dilihat pada **Tabel 2.**

Tabel 2. Hasil skruining fitokimia simplisia dan ekstrak daun teh hijau

Golongan Senyawa	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	+
Polifenol	+	+
Flavonoid	+	+
Antrakuinon	+	+
Tanin	+	+
Monoterpen/ seskuiterpen	+	+
Saponin	-	-
Steroid/ triterpenoid	+	+

Keterangan : (+) = Terdeteksi; (-) = Tidak terdeteksi

3.2 Skruining lipid dan surfaktan

Lipid padat merupakan bahan utama dalam pembentukan NLC yang berperan dalam *loading capacity* dan menjaga stabilitas zat aktif. Sedangkan lipid cair berfungsi untuk menurunkan keteraturan kisi kristal matriks lipid sehingga akibatnya mampu meningkatkan kapasitas muatan

ekstrak yang terperap. Surfaktan berfungsi menurunkan tegangan antar permukaan campuran lipid dengan media pendispersi (air) sehingga membantu mencegah partikel-partikel saling membentuk agregat dalam mempertahankan ukuran. Hasil skruining lipid dan surfaktan dapat dilihat pada **Tabel 3** dan **4.**

Tabel 3. Hasil skruining lipid

Jenis Lipid (Padat/ Cair)	Ketercampuran	Konsistensi
Gliseril mono stearat (Padat)	Endapan	Memadat keras
Setil palmitat (padat)	Endapan	Memadat keras
Setil alkohol (padat)	Endapan	Memadat keras
Gelucire 44/14 (padat)	Terlarut	Memadat tidak keras
Precirol ATO5 (padat)	Terlarut	Memadat keras
Gelucire 44/14 : Precirol ATO5 (1:1)	Terlarut	Memadat agak keras
Gelucire 44/14 : Precirol ATO5 (1:4)	Terlarut	Memadat keras
Labrafac (cair)	Terlarut	Cair

Precirol ATO5 tunggal memiliki tampilan fisik yang terlalu keras dan cepat memadat jika terjadi sedikit penurunan

suhu. Sedangkan gelucire 44/14 tunggal memiliki tampilan fisik yang sulit memadat kembali pada suhu kamar, hal ini

mengakibatkan sulitnya proses penjeratan ekstrak pada sistem NLC. Oleh karena itu dilakukan optimasi kelarutan ekstrak

terhadap kombinasi lipid pada perbandingan gelucire 44/14 dan precirol ATO5 (1:1 dan 1:4).

Tabel 4. Hasil skrining pasangan lipid dan surfaktan

Lipid	Jumlah Lipid (%)	Surfaktan	Jumlah Surfaktan (%)	Bentuk	Hasil Sentrifugasi
Gelucire 44/14 : Precirol ATO5 : (1:1) : Labrafac (9:1)	4	Tegocare	0,5	Kental	Tidak memisah
			1	Kental	Tidak memisah
Gelucire 44/14 : Precirol ATO5 : (1:4) : Labrafac (9:1)	4	Tegocare	0,5	Kental	Tidak memisah
			1	Kental	Tidak memisah
Gelucire 44/14 : Precirol ATO5 : (1:1) : Labrafac (9:1)	4	Poloxamer 188	0,25	Koloid	Endapan
			0,5	Koloid	Endapan
			0,75	Koloid	Endapan
			1	Koloid	Tidak memisah
Gelucire 44/14 : Precirol ATO 5 (1:4) : Labrafac (9:1)	4	Poloxamer 188	0,25	Koloid	Sedikit endapan
			0,5	Koloid	Sedikit endapan
			0,75	Koloid	Sedikit endapan
			1	Koloid	Tidak memisah

Poloxamer 188 dengan konsentrasi 1% terpilih untuk dijadikan surfaktan karena pada sistem koloid yang terbentuk tidak terdapat endapan dan tidak terjadi pemisahan.

3.3 Optimasi *nanostructured lipid carrier* (NLC)

Optimasi *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dilakukan dengan mencampurkan

lipid dan surfaktan yang terpilih berdasarkan **Tabel 4**. Dilakukan optimasi peningkatan jumlah lipid menjadi 6% agar pemuatan ekstrak dapat lebih banyak serta untuk melihat pengaruh peningkatan konsentrasi lipid terhadap ukuran partikel NLC. Hasil pengukuran ukuran partikel formula NLC dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Hasil ukuran partikel formula NLC

Formula	Lipid	Jumlah Lipid (%)	Surfaktan	Jumlah Surfaktan (%)	Ukuran partikel (nm)
F1	Gelucire 44/14 : Precirol ATO 5 (1:1) : Labrafac (9:1)	4	Poloxamer 188	1	336.3
F2	Gelucire 44/14 : Precirol ATO 5 (1:4) : Labrafac (9:1)		Poloxamer 188	1	327
F3	Gelucire 44/14 : Precirol ATO 5 (1:1) : Labrafac (9:1)	6	Poloxamer 188	1	1170
F4	Gelucire 44/14 Precirol ATO 5 (1:4) : Labrafac (9:1)		Poloxamer 188	1	442.1

Formula F2 terpilih sebagai formula NLC yang optimum dikarenakan ukuran

partikel yang dihasilkan lebih kecil dibandingkan formula lain. Sedangkan F3

dan F4 memiliki ukuran partikel yang besar dikarenakan adanya penambahan jumlah lipid. Semakin banyak jumlah lipid yang digunakan maka ukuran partikel akan semakin besar.

3.4 Karakterisasi NLC ekstrak etanol daun teh hijau

Pada formula F2 selanjutnya ditambahkan 0,1% ekstrak etanol daun teh hijau. Hasil karakterisasi NLC ekstrak etanol daun teh hijau dapat dilihat pada **Tabel 6**.

Tabel 6. Hasil karakterisasi NLC ekstrak etanol daun teh hijau

Formula	4% Lipid + 0,1% Ekstrak	Surfaktan 1%	Ukuran Partikel (nm)	Indeks polidispersitas	Potensial Zeta (mV)
F2.1 Organoleptis : koloid kehijauan	Gelucire 44/14 Precirol ATO 5 : (1:4) : Labrafac (9:1)	Poloxamer 188	359,6	0,296	-0,17

Hasil Tabel 6, menunjukkan bahwa NLC ekstrak etanol daun teh hijau memiliki ukuran partikel 359,6 nm dan nilai indeks polidispersitas adalah 0,296. Ukuran partikel NLC yang baik berkisar 10-500 nm dan nilai indeks polidispersitas harus kurang dari 0,3 yang menunjukkan distribusi ukuran unimodal (Raj et al., 2019). Zeta potensial merupakan salah satu faktor untuk menilai stabilitas dispersi koloid, yaitu mencerminkan muatan listrik pada permukaan partikel. Partikel yang memiliki nilai zeta potensial lebih negatif dari -30 atau lebih positif dari +30 mV akan saling tolak menolak. Nilai zeta potensial yang dihasilkan menunjukkan nilai yang tidak memenuhi persyaratan sehingga dengan nilai zeta potensial -0,17 mV diperkirakan partikel tidak stabil dan dapat membentuk agregat kembali (Loo et al., 2013).

4. KESIMPULAN

Sediaan NLC ekstrak etanol daun teh hijau paling optimal diperoleh dengan formula lipid total 4% dengan perbandingan lipid padat dan lipid cair 9:1, lipid padat (gelucire 44/14 : precirol ATO5 (1:4)), lipid cair (labrafac), 1% poloxamer 188 dan 0,1% ekstrak. NLC ekstrak etanol daun teh hijau memiliki tampilan visual

koloid kehijauan, ukuran partikel 359,6 nm, indeks polidispersitas 0,296 serta memiliki nilai zeta potensial -0,17 mV.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Bandung yang telah memberikan fasilitas penelitian dan PT. Menjangan Sakti yang telah membantu dalam penyediaan bahan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aryani, R., Hidayat, A. F., Darma, G. C. E., & Utami, O. (2019). Effect of solid lipid nanoparticles system on the stability of green tea leaves (*Camellia sinensis* L. Kuntze) extract as sunscreen. *Journal of Physics: Conference Series*, **1375**(1): 1 – 7.
- Chauhan, I., Yasir, M., Verma, M., & Singh, A. P. (2020). Nanostructured lipid carriers: A groundbreaking approach for transdermal drug delivery. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **10**(2): 150 – 165.
- 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): 144 – 152.
- Fernandes, A. V., Pydi, C. R., Verma, R., Jose, J., & Kumar, L. (2020). Design, preparation and in vitro characterizations of fluconazole loaded nanostructured lipid

- carriers. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **56**: 1 – 14.
- Granja, A., Frias, I., Neves, A. R., Pinheiro, M., & Reis, S. (2017). Therapeutic potential of epigallocatechin gallate nanodelivery systems. In *BioMed Research International*, **5813793**: 1 – 15.
- He, J., Xu, L., Yang, L., & Wang, X. (2018). Epigallocatechin gallate is the most effective catechin against antioxidant stress via hydrogen peroxide and radical scavenging activity. *Medical Science Monitor*, **24**: 8198 – 8206.
- Kementrian Kesehatan RI. 2017. *Farmakope herbal Indonesia*, Edisi II. Jakarta: 469 – 473
- Loo, C. H., Basri, M., Ismail, R., Lau, H. L. N., Tejo, B. A., Kanthimathi, M. S., Hassan, H. A., & Choo, Y. M. (2013). Effect of compositions in nanostructured lipid carriers (NLC) on skin hydration and occlusion. *International Journal of Nanomedicine*, **8**: 13 – 22.
- Mira, E. G., Nikolic, S., Garcia, M. L., Egea, M. A., Souto, E. B., & Calpena, A. C. (2011). Potential use of nanostructured lipid carriers for topical delivery of flurbiprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **100**(1): 242 – 252.
- Müller, R. H., Petersen, R. D., Hommoss, A., & Pardeike, J. (2007). Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. In *Advanced Drug Delivery Reviews*, **59**(6): 522 – 530
- Ouyang, J., Zhu, K., Liu, Z., & Huang, J. (2020). Prooxidant Effects of Epigallocatechin-3-Gallate in Health Benefits and Potential Adverse Effect. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **9723686**: 1 – 14.
- Pardeike, J., Hommoss, A., & Müller, R. H. (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. In *International Journal of Pharmaceutics*, **336**(1-2): 170 – 184.
- Raj, S. B., Chandrasekhar, K. B., & Reddy, K. B. (2019). Formulation, in vitro and in vivo pharmacokinetics evaluation of simvastatin nanostructured lipid carrier loaded transdermal drug delivery system. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **5**(9): 1 – 14.
- Rosli, N. A., Hasham, R., Aziz, A. A., & Aziz, R. (2015). Formulation and characterization of nanostructured lipid carrier encapsulated Zingiber zerumbet oil using ultrasonication technique. *Journal of Advanced Research in Applied Mechanics*, **11**(1): 16 – 23.
- Sahoo, L. (2020). Nanostructured lipid carrier (NLC) - A promising drug delivery for transdermal application. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **12**(4): 475 – 487.
- Sutarna, T. H., Ngadeni, A., & Anggiani, R. (2013). Formulasi sediaan masker gel dari ekstrak etanol daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dan madu hitam (*Apis dorsata*) sebagai antioksidan. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **1**(1): 17 – 23.
- Svobodová, A., Psotová, J., & Walterová, D. (2003). Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review. In *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, **147**(2): 137 – 145.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to **Share** — copy and redistribute the material in any medium or format. **Adapt** — remix, transform, and build upon the material. Under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes. **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. **No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.