

Maksimalisasi Peran Nanoteknologi Sediaan Proniosom Dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget: REVIEW ARTIKEL

Rita Khoerunnisa¹, Rifqi Maulana Toni. S², Allahuddin³, Zulva Mustofa Kamal^{4*}, Eva Widyanengsih⁵, Nia Yuniarsih⁶

^{1,2,3,4,5,6}Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi,
Universitas Buana Perjuangan Karawang,

Email: fm19.ritakhoerunnisa@mhs.ubpkarawang.ac.id

Abstrak

Nanoteknologi merupakan ilmu yang berfokus pada ukuran antara 1-100 nm. Peran nanoteknologi dalam pengobatan berdasarkan pengembangan penelitian dalam biomedis sudah sampai pada nanoteknologi yang berfokus pada deteksi molekul yang terkait. Peran nanoteknologi dalam dalam pengobatan tertarget adalah kombinasi antara nanoteknologi dan biologi molekuler mengarahkan perkembangan formulasi obat menuju nanobioteknologi. Selain itu, sediaan dari nanoteknologi ini pun menjadi baru seperti proniosom. Proniosom ini adalah suatu vesikel yang terbuat dari surfaktan yang berbentuk serbuk kering maupun liquid kristalin padat yang dapat mencegah senyawa obat polar maupun nonpolar. Proniosomo secara fisik itu stabil selama penyimpanan dan transportasi dalam nanoteknologi. Metode pembuatan proniosom dilakukan dengan SEM (Scanning Elektron Microscopy), metode slurry, metode pelapisan semprotan dan metode pemisahan fase co-aservatif. Review artikel ini menyajikan bagaimana peran nanoteknologi sediaan proniosom dalam sistem penghantaran obat yang tertarget seperti agen terapeutik, targetting group dan sistem pembawa.

Kata Kunci: *Nanoteknologi, Proniosom, Sistem Penghantaran Obat Tertarget.*

Abstract

Nanotechnology is a science that focuses on sizes between 1-100 nm. The role of nanotechnology in medicine is based on the development of research in biomedicine which has come to nanotechnology which focuses on the detection of related molecules. The role of nanotechnology in targeted medicine is that the combination of nanotechnology and molecular biology directs the development of drug formulations towards nanobioteknologi. In addition, preparations from this nanotechnology have become new, such as proniosomes. This proniosom is a vesicle made of surfactant in the form of dry powder or solid crystalline liquid that can prevent polar and nonpolar drug compounds. Proniosomos are physically stable during storage and transport in nanotechnology. The method of making proniosomes was carried out by SEM (Scanning Electron Microscopy), slurry method, spray coating method and co-aservative phase separation method. This review article presents the role of proniosome preparation nanotechnology in targeted drug delivery systems such as therapeutic agents, targeting groups and carrier systems.

Keywords: *Nanotechnology, Proniosomes, Targeted Drug Delivery Systems.*

PENDAHULUAN

Sudah dari zaman dahulu, manusia menggunakan bahan alam untuk berbagai penyakit. Hampir dari 25% senyawa aktif obat dan turunannya yang ada saat ini berasal dari sumber daya alam (Swamy & Sinniah, 2016). Pada saat ini, sudah menjadi tren untuk obat berbasis produk herbal alami dan dapat diterima secara sintesis (Patra *et al.*, 2018). Namun, adapun kekhawatiran dalam biokompatibilitas serta toksisitas senyawa yang digunakan sebagai bahan obat alami (Watkins *et al.*, 2015).

Oleh karena itu, penggunaan sistem penghantaran obat baru untuk dapat menargetkan obat kebagian tubuh tertentu bisa menjadi pilihan yang dapat memecahkan masalah (Martinho *et al.*, 2011). Karenanya, nanoteknologi disini memiliki peran penting terkait obat ataupun formulasi obat lanjutan, penargetan dan pelepasan serta pengiriman obat yang terkontrol.

Nanoteknologi sudah terbukti dapat menjadi jembatan dari penghalang ilmu biologi dan fisika dengan menerapkan struktur nano serta fase nano dalam berbagai ilmu (Swamy & Sinniah, 2016). Nanoteknologi juga sudah mengubah kehidupan kita dalam banyak hal, misalnya energi, lingkungan dan juga obat-obatan. Dalam pengiriman yang ditargetkan merupakan tujuan yang harus dicapai dalam nanomedicine. Nanoteknologi juga memiliki potensi pengobatan yang harus tertarget secara maksimalisasi dalam pengobatannya (Gu *et al.*, 2013).

Sistem penghantaran obat sudah banyak dikembangkan, namun aplikasi yang berhasil sangat terbatas seperti oral dan transdermal. Selain itu, adapula penghantaran obat vesikular yang merangkum obat seperti liposom, niosom, transferosom, farmakosom, dan privensikel (Kwon *et al.*, 2012).

Keuntungan dari liposom dan niosom ini di sifar partikulatnya, yang bertindak sebagai reservoir obat. Proniosom ini digunakan sebagai alternatif untuk liposom serta sistem pembawa lain untuk obat polar dan nonpolar. Tujuan utama dari sistem penghantaran obat ini untuk pemeliharaan tingkat obat yang konstan serta efektif didalam tubuh dan meminimalkan efek samping serta melokalisasi aksi obat dalam menargetkan penghantaran obat menggunakan pembawa dari obat tersebut (Radha *et al.*, 2013).

METODE

Metode penulisan yang digunakan dalam pembuatan review artikel ini adalah metode penulisan komperatif dengan mengumpulkan berbagai sumber yang didapat dari beberapa jurnal penelitian dengan kriteria inklusi yang diperoleh dari literatur review artikel ini yaitu 10 tahun terakhir menggunakan kajian pustaka dengan Bahasa Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

NANOTEKNOLOGI

Nanoteknologi merupakan sebuah cabang ilmu yang berfokus pada materi-materi dengan ukuran antara 1 hingga 100 nanometer ($1 \text{ nm} = 10^{-9}$ meter). Pada dasarnya, nanoteknologi ini ialah perluasan ilmu-ilmu yang ada pada skala nano (Gehrke, 2018). Salah satu aspek skala nano yang terpenting adalah bahwa semakin objek-objek menjadi kecil, semakin besar nisbahnya antara luas permukaan dengan isi padu. Salah satu aspek skala nano yang terpenting adalah bahwa semakin benda menjadi kecil, semakin besar nisbahnya antara luas permukaan dengan volume (Satterfield *et al.*, 2009).

PERAN NANOTEKNOLOGI

Adapun peran nanoteknologi dalam pengobatan berdasarkan perkembangan penelitian dalam biomedis telah sampai pada nanoteknologi yang berfokus pada deteksi molekul yang terkait dengan penyakit seperti kanker, diabetes melitus dan penyakit neurodegeneratif, serta deteksi mikroorganisme dan virus yang berkaitan dengan infeksi (misalnya bakteri patogen, jamur, dan virus HIV) (Soares *et al.*, 2018). Sebelumnya dapat kita ketahui kanker merupakan salah satu penyakit yang sampai saat ini masih sulit diobati dan merupakan penyakit yang menyebabkan jutaan kematian di abad ke-20. Sampai saat ini, pengobatan kanker stadium akhir bersifat paliatif dengan persentase kesembuhan yang kecil (Khan *et al.*, 2019). Ada beberapa macam metode untuk mengatasi kanker, seperti terapi tumor nekrosis, obat antikanker yang diinjeksikan secara langsung ke jaringan tumor, obat antikanker implan, penghantaran obat yang tertarget, hingga menggunakan pembawa yang selektif untuk menghantarkan antikanker ke dalam tumor. Semua metode ini dapat dipilih tergantung lokasi tumor, spesifisitas obat dan tingkat keparahan pengobatan (Hapuarachchige & Artemov, 2020).

Contoh peran nanoteknologi dalam pengobatan tertarget dimana kombinasi antara nanoteknologi dan biologi molekuler mengarahkan perkembangan formulasi obat menuju nanobioteknologi (Bakewell *et al.*, 2017). Nanopartikel adalah bagian yang telah mengalami penyelidikan paling banyak dalam beberapa tahun terakhir untuk aplikasi biomedis (Dasgupta *et al.*, 2020). Nanopartikel memiliki potensi untuk memperbaiki terapi kanker yang dapat menghantarkan suatu agen antikanker ke dalam sel tumor. Tantangan dalam nanoteknologi tersebut adalah ketidakstabilan plasma, penghantaran ke tempat yang spesifik, dan biomarker yang relevan (Khan *et al.*, 2019).

Aplikasi penting nanoteknologi adalah pembuatan nanomaterial yang digunakan untuk diagnosis dan terapi simultan. Penelitian target dua tujuan ini telah melahirkan istilah baru yaitu Teranostik yang digunakan untuk diagnosis dan terapi pada saat bersamaan. Pendekatan teranostik akan sangat menguntungkan dalam

mengidentifikasi respon pengobatan tertentu berdasarkan fenotip molekuler yang spesifik dengan adanya penggabungan fungsi pencitraan molekuler dengan terapi yang diberikan (Hapuarachchige & Artemov, 2020). Material berukuran nano yang umum digunakan untuk tujuan teranostik adalah nanopartikel polimerik, nanopartikel berbasis lipid, dendrimer, cage protein, dan inorganik nanopartikel. Partikel berukuran nano akan lebih banyak menempel pada permukaan jaringan memungkinkan kapasitas pemuatan pencitraan imaging, obat terapeutik, atau bagian penargetan yang tinggi. Karakteristik nanopartikel memberikan keuntungan untuk aplikasi teranostik yaitu lebih dapat melokalisasi lesi patologis pada kasus kanker, bisa melakukan ekstravasasi dari pembuluh darah ke jaringan tumor dan dapat tertahan di lokasi tumor. Efek permeabilitas dan retensi dari nanopartikel meningkat karena akumulasi yang selektif di jaringan tumor dan juga di daerah peradangan (Khan et al., 2019).

PRONIOSOM

Proniosom merupakan suatu vesikel yang terbuat dari surfaktan, surfaktan itu sendiri berbentuk serbuk kering maupun liquid kristalin padat yang dapat mencegah senyawa obat polar maupun non polar (Hu & Rhodes, 2000). Proniosom itu sendiri memiliki sistem vasikuler niosom terbentuk dari surfaktan dan kolestrol dalam bentuk serbuk maupun liquid (Muzzalupo & Tavano, 2015).

Vesikel surfaktan juga dapat digunakan pada beberapa industri kosmetik untuk penetrasi enhancer yang dapat menembus barrier sistem penghantaran obat transdermal (Muzzalupo & Tavano, 2015). Proniosom memiliki struktur unilamellar dan multi lamellar yang dapat mengandung suatu campuran senyawa surfaktan non ionik dan kolestrol yang dapat membuat kestabilan secara fisik dan kimia (Abd et al., 2016).

Menurut penelitian (Radha et al., 2013) keuntungan pada sediaan proniosom merupakan surfaktan non ionik, proniosom dapat berfungsi sebagai penetrasi enhancer dan membentuk proses difusi obat, proniosom juga dapat memiliki hal besar dalam sediaan dosis, penyimpanan distribusi transportasi, Mencegah ketidakstabilan fisik seperti sedimentasi, agitasi, fusi dan kebocoran, menghindari degradasi (hidrolisis dan oxidase) dan dapat meningkatkan kecepatan menembus barrier kulit.

Struktur Proniosom

Proniosom merupakan struktur yang pipih mikroskopis. Menggabungkan surfaktan non-ionik dari kelas alkil ataupun dialkil poligliserol eter dan kolestrol yang diikuti dengan hidrasi dalam media yang berair. Molekul dari surfaktan ini akan mengarahkan keujung hidrofilik dari surfaktan non-ionik mengarah keluar, dengan ujung hidrofobik ada dalam arah yang berlawanan untuk membentuk bilayer (Radha et al., 2013).

Jenis Proniosom

Menurut jenis pembawa serta metode persiapannya proniosom dibedakan menjadi 2 jenis. Yang pertama Proniosom granular kering dan proniosom kristal cair. Proniosom granular kering dibagi lagi menjadi 2 yaitu proniosom berbasis sorbitol dan proniosom berbasis maltodekstrin. Proniosom kristal cair merupakan reservoir untuk pengiriman obat secara transdermal (Radha et al., 2013).

PRONIOSOM DALAM NANOTEKNOLOGI

Proniosom secara fisik stabil selama penyimpanan dan transportasi. Mempunyai manfaat yang baik dalam hal dosis, distribusi dimana bisa mencegah ketidakstabilan fisik seperti sedimentasi, agitasi, fusi dan kebocoran, menghindari degradasi (hidrolisis dan oxidase) dan dapat meningkatkan kecepatan menembus barrier kulit (Damayanti et al., 2019).

Obat yang dikemas dalam struktur vesikular proniosom memperpanjang keberadaan obat dalam sirkulasi sistematis dan meningkatkan penetrasi ke jaringan target dan mengurangi toksisitas (Radha et al., 2013).

Proses Karakterisasi sangat penting memberikan informasi tentang sifat-sifat fisis maupun kimiawi nanomaterial yang berhubungan dengan nanoteknologi karena ketika dimensi material menuju nilai beberapa nanometer (kurang dari 10 nm), banyak sifat fisis maupun kimiawi yang bergantung pada ukuran (Abdullah & Khairurrijal, 2009).

SEM (Scanning Elektron Microscope)

Kemajuan teknologi yang signifikan dalam pemindaian mikroskop elektron (SEM) telah dicapai selama beberapa tahun terakhir. Kemampuan untuk menghasilkan gambar yang informatif dan dapat diinterpretasikan dengan rasio signal-to-noise yang tinggi dan resolusi spasial merupakan hasil keseluruhan dari sistem SEM secara keseluruhan, dari kolom optik elektron hingga sistem deteksi (Xing, 2016).

Proses karakterisasi dari proniosom salah satunya yaitu dengan SEM dimana faktor yang sangat penting seperti ukuran partikel pada proniosom. Morfologi permukaan dan distribusi ukuran proniosom dapat diketahui dan dipelajari dengan SEM. Sebuah pita dua sisi yang ditempelkan pada potongan aluminium dan bubuk proniosomal ditaburkan di atasnya. Rintisan aluminium ditempatkan dalam ruang vakum mikroskop elektron pemindaian dilengkapi dengan kamera digital pada tegangan akselerasi 25kV (Kakkar et al., 2011).

Macam-Macam Metode

Metode pemisahan fase koaservasi. Sistem yang disiapkan dicirikan untuk enkapsulasi efisiensi, bentuk, ukuran dan pelepasan obat in vitro (Kakkar et al., 2011).

Metode Slurry

Metode ini melibatkan persiapan pembuatan semi liquid di rotary evaporator dengan menggunakan larutan pembawa dan surfaktan (Damayanti et al., 2019).

Metode Pelapisan Semprotan

Metode ini Proniosom disiapkan dengan penyemprotan surfaktan dalam pelarut organik ke bahan pembawa / pelapis diikuti dengan penguapan pelarut (Damayanti et al., 2019).

Metode Pemisahan Fase Co-Aservatif.

Metode ini yang banyak digunakan untuk menyiapkan proniosom gel. Beratnya jumlah obat, lipid dan surfaktan diambil dalam beaker gelas diikuti dengan penambahan pelarut (Yasam et al., 2016).

SISTEM PENGHANTARAN OBAT TERTARGET

Sistem penghantaran obat tertarget merupakan metode pemberian obat untuk pasien dengan meningkatkan konsentrasi obat dalam bagian tubuh yang di targetkan secara spesifik (Patra et al., 2018). Dalam hal ini, sistem penghantaram obat tertarget mampu mengoptimalkan efek terapeutik dan meminimalkan efek samping obat, sehingga juga akan meningkatkan kepatuhan pasien. Sistem penghantaran obat lebih diminati karena segi farmasetiknya, segi farmakokinetik dan segi farmakodinamik (Rani & Paliwal, 2014). Dalam pengembangan sistem penghantaran obat ini, terdapat 3 komponen utama yaitu agen terapeutik, targeting group, dan sistem pembawa. Nanopartikel adalah partikel koloid atau padatan dengan diameter yang berkisar dari 10-1000 nm. Nanopartikel dengan menggunakan polimer dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran tertarget, meningkatkan bioavailabilitas, pelepasan obat terkendali, atau melarutkan obat untuk penghantaran sistemik serta dapat melindungi agen terapeutik yang disebabkan oleh degradasi enzim (Hapsari & Puspitasari, 2018).

Tabel 1. Peran Nanoteknologi Sediaan Proniosom dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget

Judul	Penulis	Peran Nanoteknologi
The New Advancement Nanotechnology: Proniosomes As A Promising And Potential Drug Carrier	(Gupta <i>et al.</i> , 2014)	Sebagai pembawa berbagai aplikasi farmasi
Proniosomes: A Recent Advancement In Vesicular Drug Delivery System	(Singh <i>et al.</i> , 2015)	Sebagai kemajuan obat baru sistem vesikular
Emerging Trends Of Nanovesicles Drug Delivery System In Nanotechnology: Proniosomes	(Vol <i>et al.</i> , 2016)	Sebagai aspek proniosom seperti klasifikasi, metode persiapan, evaluasi, pelepasan obat in-vitro, studi permeasi invitro, studi stabilitas dan formulasi proniosom yang berbeda

SIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa nanoteknologi dapat menjadi suatu sistem penghantaran obat tertarget yang dimana pengobatannya dapat meminimalisir efek samping dengan aplikasi pentingnya berupa pembuatan nanomaterial yang digunakan untuk diagnosis dan terapia simultan. Adapun dengan itu, sediaan proniosom dalam nanoteknologi ini fungsinya sangat baik sebagai penetrasi enhacer dan membentuk proses difusi obat yang dimana menggunakan metode SEM, slurry, pelapisan semprotan dan metode pemisahan fase co-aservatif. Dalam hal ini, penghantaran obat tertarget sangat dimaksimalkan karena sudah melalui penghantaran obat baru berupa sediaan proniosom.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd, E., Roberts, M. S., & Grice, J. E. (2016). A Comparison of the Penetration and Permeation of Caffeine into and through Human Epidermis after Application in Various Vesicle Formulations. *Skin Pharmacology and Physiology*, 29(1), 24–30. <https://doi.org/10.1159/000441040>
- Abdullah, M., & Khairurrijal, K. (2009). Review: Karakterisasi Nanomaterial. *J. Nano Saintek*, 2(1), 1–9.
- Bakewell, S. J., Carie, A., Costich, T. L., Sethuraman, J., Semple, J. E., Sullivan, B., Martinez, G. V., Dominguez-Viqueira, W., & Sill, K. N. (2017). Imaging the delivery of drug-loaded, iron-stabilized micelles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(4), 1353–1362. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.01.009>
- Damayanti, H., Putri Dewianti, Z., & Aprilliani, A. (2019). Review Artikel: Proniosom Sistem Penghantaran Obat Transdermal. *Jurnal Farmagazine*, 6(2), 32. <https://doi.org/10.47653/farm.v6i2.138>
- Dasgupta, A., Biancacci, I., Kiessling, F., & Lammers, T. (2020). Imaging-assisted anticancer nanotherapy. *Theranostics*, 10(3), 956–967. <https://doi.org/10.7150/thno.38288>
- Gehrke, P. J. (2018). Public Understanding of Nanotechnology: How Publics Know. *Nano-Publics*, 21–37. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69611-9_2
- Gu, W., Wu, C., Chen, J., & Xiao, Y. (2013). Nanotechnology in the targeted drug delivery for bone diseases and bone regeneration. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 2305–2317. <https://doi.org/10.2147/IJN.S44393>
- Gupta, R., Kumar, S., Gupta, N., & Kumar, A. (2014). Review Article THE NEW ADVANCEMENT NANOTECHNOLOGY : PRONIOSOMES AS A PROMISING AND. 3(6), 1258–1265.
- Hapsari, T. D., & Puspitasari, I. M. (2018). Potensi Kitosan Dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget Pada Organ Paru Hati Ginjal Dan Kolon. *Farmaka*, 16(2), 54–63.
- Hapuarachchige, S., & Artemov, D. (2020). Theranostic Pretargeting Drug Delivery and Imaging Platforms in Cancer Precision Medicine. *Frontiers in Oncology*, 10(July), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01131>
- Hu, C., & Rhodes, D. G. (2000). Proniosomes: a novel drug carrier preparation. *International Journal of Pharmaceutics*, 206(1–2), 110–122.
- Kakkar, R., Rekha, R., Kumar, D. N., & Sanju, N. (2011). Journal of Science and Technology Formulation and characterisation of valsartan proniosomes. *In Vitro*, 5(01), 146–158.
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908–931. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
- Kwon, I. K., Lee, S. C., Han, B., & Park, K. (2012). Analysis on the current status of targeted drug delivery to tumors. *Journal of Controlled Release*, 164(2), 108–114. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.07.010>
- Martinho, N., Damgé, C., & Reis, C. P. (2011). Recent Advances in Drug Delivery Systems. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 02(05), 510–526. <https://doi.org/10.4236/jbmb.2011.225062>
- Muzzalupo, R., & Tavano, L. (2015). Niosomal drug delivery for transdermal targeting: recent advances. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery*, 23. <https://doi.org/10.2147/rtrd.s64773>
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., Diaz-Torres, L. A., Grillo, R., Swamy, M. K., Sharma, S., Habtemariam, S., & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects 10 Technology 1007 Nanotechnology 03 Chemical Sciences 0306 Physical Chemistry (incl. Structural) 03 Chemical Sciences 0303 Macromolecular and Materials Chemistry 11 Medical and He. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
- Radha, G., Rani, Ts., & Sarvani, B. (2013). A review on proniosomal drug delivery system for targeted drug action. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 4(2), 42. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.113609>
- Rani, K., & Paliwal, S. (2014). A Review on Targeted Drug Delivery: its Entire Focus on Advanced Therapeutics and Diagnostics. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 2(1), 328–331. <http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2014/03/SJAMS-21C328-331.pdf>
- Satterfield, T., Kandlikar, M., Beaudrie, C. E. H., Conti, J., & Herr Harthorn, B. (2009). Anticipating the perceived risk of nanotechnologies. *Nature Nanotechnology*, 4(11), 752–758. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.265>

- Singh, S. A., Chaudhari, Y., Singh, R. R., & Kunwarpuriya, A. (2015). Proniosomes: A recent advancement in vesicular drug. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(4), 1671–1689.
- Soares, S., Sousa, J., Pais, A., & Vitorino, C. (2018). Nanomedicine: Principles, properties, and regulatory issues. *Frontiers in Chemistry*, 6(AUG), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360>
- Swamy, M. K., & Sinniah, U. R. (2016). Patchouli (*Pogostemon cablin* Benth.): Botany, agrotechnology and biotechnological aspects. *Industrial Crops and Products*, 87, 161–176. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.04.032>
- Vol, R. D. P., Cong, C. Y., & Cong, C. Y. (2016). Review article EMERGING TRENDS OF NANOVESICLES DRUG DELIVERY SYSTEM Address for correspondence : 2(1), 171–178.
- Watkins, R., Wu, L., Zhang, C., Davis, R. M., & Xu, B. (2015). Natural product-based nanomedicine: Recent advances and issues. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 6055–6074. <https://doi.org/10.2147/IJN.S92162>
- Xing, Q. (2016). Information or resolution: Which is required from an SEM to study bulk inorganic materials? *Scanning*, 38(6), 864–879. <https://doi.org/10.1002/sca.21336>
- Yasam, V. R., Jakki, S. L., Natarajan, J., Venkatachalam, S., Kuppusamy, G., Sood, S., & Jain, K. (2016). A novel vesicular transdermal delivery of nifedipine-preparation, characterization and in vitro/in-vivo evaluation. *Drug Delivery*, 23(2), 629–640. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.931484>