

Literature Review: Fitosom sebagai Sistem Penghantaran Senyawa Polifenol dari Bahan Alam

Diajeng Azzahra Darmawan, Fitrianti Darusman, Sani Ega Priani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: diajengdarmawan120@gmail.com, efit.bien@gmail.com, egapriani@gmail.com

ABSTRACT: The use of natural ingredients as medicine both to prevent or overcome the illness suffered is still widely used since then even nowadays. The content of active compounds contained in these plants has a variety of pharmacological activities. Most active compounds from natural substances are polar, such as polyphenols which are a group of active compounds with strong antioxidant activity. Polyphenols are highly polar that it is difficult to penetrate through lipid-rich membranes and resulted in poor bioavailability. Polyphenol bioavailability can be enhanced by the formation of phytoconstituent-phospholipid complexes known as phytosomes. The purpose of this study is to find out how phytosomes can improve the bioavailability of natural polyphenols. Phytosomes has the ability to change polar phytoconstituents to be compatible in nonpolar environments because of the presence of phospholipids so that the ability to penetrate lipid-rich membranes and the pharmacological activity of phytoconstituents can be improved. Various studies on formulations and in vitro / in vivo testing of the phytosome complex have been carried out and it can be concluded that this phytosome technology has a great potential to become an alternative drug formulation from natural ingredients.

Keywords: Extract, Phytoconstituent, Polyphenol, Phospholipid, Bioavailability, Phytosome

ABSTRAK: Penggunaan bahan alam sebagai obat baik untuk mencegah atau mengatasi penyakit yang diderita banyak digunakan sejak dulu bahkan hingga sekarang. Kandungan senyawa aktif yang terdapat pada tumbuhan tersebut memiliki berbagai aktivitas farmakologi. Sebagian besar senyawa aktif dari bahan alam bersifat polar, seperti polifenol yang merupakan kelompok senyawa aktif dengan aktivitas antioksidan yang kuat. Polifenol bersifat sangat polar sehingga sulit berpenetrasi melalui membran yang kaya akan lipid dan menyebabkan bioavailabilitas rendah. Bioavailabilitas polifenol dapat ditingkatkan dengan pembentukan kompleks fitokonstituen-fosfolipid atau dikenal dengan fitosom. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui bagaimana fitosom dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa polifenol dari bahan alam. Fitosom dapat mengubah fitokonstituen yang polar menjadi kompatibel pada lingkungan nonpolar karena adanya fosfolipid sehingga kemampuan menembus membran kaya akan lipid dan aktivitas farmakologi dari fitokonstituen dapat ditingkatkan. Berbagai penelitian mengenai formulasi dan pengujian in vitro/ in vivo dari kompleks fitosom telah dilakukan dan dapat disimpulkan bahwa teknologi fitosom ini memiliki potensi yang besar untuk menjadi alternatif pembuatan obat dari bahan alam.

Kata kunci: Ekstrak, Fitokonstituen, Polifenol, Fosfolipid, Bioavailabilitas, Fitosom

1 PENDAHULUAN

Penggunaan bahan alam sebagai obat telah dilakukan sejak zaman dahulu hingga sekarang oleh masyarakat di dunia, bahkan di Indonesia sendiri masih sangat banyak masyarakat yang lebih sering menggunakan bahan alam baik untuk mencegah atau mengatasi penyakit yang diderita.

Polifenol merupakan kelompok senyawa aktif yang memiliki aktivitas farmakologi seperti antihipertensi, antiinflamasi, dan antioksidan, namun polifenol memiliki sifat sangat polar yang menyebabkan bioavailabilitas oral senyawa aktif ini rendah sehingga untuk dapat memberikan efek farmakologi yang baik, bioavailabilitasnya harus ditingkatkan.

Teknologi yang telah digunakan sebagai upaya untuk meningkatkan kelarutan dan aktivitas farmakologi senyawa aktif dari bahan alam adalah fitosom. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui bagaimana fitosom dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif dari bahan alam.

2 LANDASAN TEORI

Polifenol merupakan kelompok besar senyawa metabolit sekunder tumbuhan dengan paling sedikit 2 gugus fenol dan memiliki peran penting sebagai pelindung tanaman seperti melindungi dari infeksi bakteri patogen, kekurangan nutrisi, melindungi dari sinar matahari yang berlebih, serta sebagai antioksidan kuat (Lattanzio, 2013). Namun, polifenol tidak diserap dengan baik oleh saluran pencernaan, karena sifatnya sangat polar, termetabolisme oleh enzim dan mikroflora, atau cepat dieliminasi dari tubuh sehingga kandungan polifenol dalam darah sangatlah minim (Manach et. al, 2004).

Fosfolipid merupakan molekul amfipatik yang memiliki gugus polar dan non-polar sehingga dapat larut dalam medium air maupun minyak. Fosfolipid yang paling banyak digunakan adalah fosfolipid yang terbuat dari kedelai (soya fosfatidilkolin). Fosfatidilkolin tidak karsinogenik, bersifat hepatoprotektif, dan memberi nutrisi pada kulit (Goyal et. al, 2010); Gnananath et. al., 2017).

“*phyto*” artinya tanaman dan “*some*” artinya sel. Fitosom adalah sistem vesikular dimana terjadi pembentukan kompleks senyawa aktif dari obat herbal dengan fosfolipid. Fitosom merupakan teknologi hasil perkembangan dari liposom (Goyal et. al, 2010).

Kelebihan dari teknologi fitosom yaitu dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas zat aktif larut air sehingga efek terapi yang diharapkan juga meningkat, stabilitas fitosom lebih baik daripada liposom, zat aktif larut air terjerap pada fosfolipid sehingga fitosom memiliki kemampuan penetrasi yang lebih baik (Gandhi et.al, 2012).

Metode pembuatan fitosom terdapat beberapa metode, yaitu *thin layer hydration*, *anti-solvent precipitation*, dan liofilisasi (Gharia, 2019). Metode yang paling sederhana, tanpa peralatan canggih, dan banyak digunakan dari ketiga metode diatas adalah metode *thin film/layer hydration technique*.

METODOLOGI PENELITIAN

Metodologi yang akan dilakukan pada penelitian ini adalah metode *literature research* yang dilakukan dengan mencari jurnal penelitian terkait fitosom menggunakan kata kunci formulasi fitosom. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui bagaimana fitosom dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif kelompok polifenol dari bahan alam.

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Fitosom membentuk kompleks antara fitokonstituen dan fosfolipid (fosfatidilkolin) dengan adanya ikatan hidrogen dimana fitokonstituen yang hidrofilik akan terjerap pada bagian kepala fosfolipid (choline) bantuan ikatan antara gugus hidroksi fenol dari polifenol dengan ion fosfat fosfatidilkolin. Bagian fosfatidil yang lipofilik mengelilingi choline menghubungkan fitokonstituen atau membentuk lapisan terluar, kemudian fitokonstituen dapat larut dalam lipid (Amudha, 2018).

Fosfatidilkolin yang banyak digunakan adalah yang berasal dari kedelai karena 90% fosfolipid kedelai diserap baik oleh tubuh manusia setelah pemberian oral, bersifat hepatoprotektif, nonimmunogenik, dan nonkarsinogenik (Zierenberg, 1982). Ada beberapa penelitian formulasi fitosom yang menciptakan efek sinergis antara fitokonstituen dengan aktivitas hepatoprotektif. Seperti Maryana et al. (2016) fitosom *Silybum marianum* dan Karole et al. (2019) fitosom *Bombax ceiba*.

Derito et al. (2019) melakukan formulasi fitosom dari buah kesemek (*Diospyros kaki* L.) dan melakukan pengujian keamanan terhadap tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fitosom yang menggunakan fosfatidilkolin dari kedelai biokompatibel dengan tubuh manusia. Telah dilakukan beberapa uji in vitro dan in vivo terhadap formulasi fitosom seperti pada tabel 3.1 dan ada penelitian yang dilakukan terhadap produk fitosom yang sudah beredar, yaitu *green tea phytosome*. Hasil penelitian Belacaro et al. (2013) adalah konsumsi *green tea phytosome* disertai dengan pola hidup sehat dan konsumsi makanan rendah kalori efektif menurunkan berat badan.

Tabel 1. Penelitian dan uji *in vitro*/ *in vivo*

Penulis	Penelitian	Hasil Penelitian
El-Fattah <i>et. al</i> , 2017	Pembuatan fitosom kuersetin dan pengujian <i>in vivo</i> terhadap tikus yang telah diangkat induk telurnya	Meningkatkan efek terapi kuersetin sebagai antioksidan, antiinflamasi, hipolipidemic, serta dapat menjadi potensi pengganti terapi pengganti hormon Fitosom dapat memberikan efek terapi yang lebih baik dengan dosis yang sedikit
Keerthi <i>et. al</i> , 2014	Pembuatan kapsul fitosom ashwagandha dan pengujian aktivitas antioksidan serta uji <i>in vitro</i> pelepasan obat	Meningkatkan pelepasan senyawa aktif, stabilitas, dan aktivitas antioksidan
Nazeer <i>et. al</i> , 2017	Pembuatan fitosom ekstrak Allium Sativum dan pengujian potensi sebagai anti kanker dengan MTT assay	Meningkatkan profil farmakokinetika dan meningkatkan efisiensi terapi kanker payudara
Singh dan Nark, 2015	Pembuatan fitosom ekstrak <i>Lawsonia inermis</i> L. dan uji <i>in vitro</i> antifungal	Meningkatkan aktivitas antifungi dari senyawa aktif pada ekstrak

Pembuatan fitosom dilakukan dengan mereaksikan 1-3 mol fosfolipid dan 1 mol ekstrak tumbuhan yang terstandarisasi dalam pelarut organik kemudian kompleks yang terbentuk diisolasi. Namun, pada beberapa penelitian dilakukan penambahan kolesterol sebagai peningkat stabilitas dan efisiensi penyerapan fitosom. Febriyanti (2018) melakukan pembuatan fitosom ekstrak pegagan (*Centela asiatica*) dengan penambahan kolesterol dan dari penelitian tersebut diketahui bahwa penambahan kolesterol meningkatkan ukuran partikel, dan efisiensi penyerapan fitosom ekstrak pegagan namun menurunkan kadar senyawa aktif dalam kompleks. Kadar obat atau *drug content* pada fitosom menggambarkan dosis fitosom yang memberikan efek terapi, sementara efisiensi penyerapan menentukan kekuatan cangkang fitosom.

Pada penelitian Amudha (2018) menunjukkan hasil penambahan kolesterol tidak mempengaruhi efisiensi penyerapan dan kadar senyawa aktif dalam fitosom. Maka, perlu dilakukan optimasi formula sebelumnya karena senyawa dari bahan alam memiliki sifat yang berbeda-beda.

Selain optimasi formula, perlu juga dilakukan optimasi kondisi dan metode pembuatan karena pembentukan vesikula fitosom dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu waktu evaporasi, waktu hidrasi, suhu, kecepatan, rasio

molar, dan media hidrasi. Tahap hidrasi dilakukan pada media berupa pelarut dimana pelarut yang digunakan dapat berupa aquabidestilata atau dapar fosfat. Pemilihan media hidrasi pun harus diperhatikan karena dapat mempengaruhi stabilitas senyawa aktif, aplikasi formula, bentuk akhir sediaan yang dibuat dari fitosom, dan rute administrasi. Selain itu, kecepatan putaran instrument yang digunakan dalam pembentukan dan metode pengeringan juga mempengaruhi pembentukan lapis tipis dan hidrasi dimana ketebalan lapis tipis dapat mempengaruhi efisiensi tahap hidrasi yang akan membentuk misel (Surini, 2018).

Fauzziyah (2016) melakukan optimasi metode dan kondisi pembuatan fitosom. Metode yang diteliti adalah bagian dari metode hidrasi lapis tipis, yaitu metode refluks, *solvent evaporation*, dan *mechanical stirring*. Hasil menunjukkan metode *solvent evaporation* menjadi metode paling efektif dalam pembentukan fitosom serbuk *freeze dried* the hitam. Penelitian lain juga menunjukkan metode *solvent evaporation* adalah metode yang efektif, dapat dilihat pada tabel 3.2.

Terdapat 2 tahap yang utama pada pembentukan fitosom, yaitu tahap evaporasi dan hidrasi. Fitokonstituen dan fosfolipid dilarutkan dalam pelarut untuk diperoleh campuran fitokonstituen-fosfolipid, kemudian dilakukan pengeringan untuk menghilangkan pelarut dan isolasi kompleks dengan evaporasi. Dari hasil pengeringan dengan evaporasi akan diperoleh lapisan tipis yang selanjutnya dihidrasi agar diperoleh misel karena misel akan terbentuk setelah kontak dengan air dan pada tahap inilah terbentuk ikatan hidrogen yang menjadikan fitosom memiliki struktur yang kuat. Polifenol yang terjerap pada kompleks fitosom berbentuk miselar dan memiliki struktur yang stabil dapat terlindungi dari degradasi dalam sistem pencernaan. Miselar yang terbentuk juga dapat membantu senyawa aktif yang bersifat polar untuk melintasi membran biologis yang kaya akan lipid dan sehingga absorpsi dan bioavailabilitas fitokonstituen polifenol dapat ditingkatkan.

Penelitian Anwar *et al*, (2018) melakukan modifikasi terhadap sistem vesikula, yaitu dengan membuat mikrosfer yang diisi dengan fitosom ekstrak teh hijau karena EGCG sensitif terhadap cahaya, panas, dan pH.

Tabel 2. Penelitian dan Metode pembuatan

Penulis	Ekstrak/Senyawa aktif	Metode Pembuatan	Pelarut
Anwar dan Farhana, 2018	Mikrosfer ekstrak <i>Camellia sinensis</i>	hidrasi lapis tipis	etanol
Febriyanti dan Sulistiyan, 2018	Ekstrak pegagan (<i>Centela Asiatica</i>).	mechanical steering	etanol 70%
Tahir <i>et al.</i> 2016	Ekstrak kulit buah kakao (<i>Theobroma Cacao</i> L.)	mechanical steering	aseton
Surini <i>et al.</i> , 2018	Ekstrak biji anggur (<i>Vitis vinifera</i> L.)	hidrasi lapis tipis	etanol
Haruni <i>et al.</i> , 2019	Ekstrak biji kopi robusta (<i>Coffea canephora</i> Pierre A. Froehner)	solvent evaporation	etanol
Husni dan Puspitaningrum, 2017	serbuk liofilisasi Seduhan teh hitam (<i>camellia sinensis</i> L. Kuntze)	refluks	etanol
Sasongko <i>et al.</i> , 2019	Ekstrak (<i>Momordica charantia</i>)	hidrasi lapis tipis	diklorometan
Maryana <i>et al.</i> 2016.	Ekstrak <i>Silybum Marianum</i>	solvent evaporation	etanol
Saputra <i>et al.</i> . 2019	Ekstrak Myricetin	hidrasi lapis tipis	diklorometan
Hindarto <i>et al.</i> . 2017	Luteolin	hidrasi lapis tipis	diklorometan
Nazeer <i>et al.</i> , 2017	Ekstrak <i>Allium sativum</i>	solvent evaporation	etanol
Ray dan Kalita, 2017	Ekstrak teh hijau	antisolvent precipitation	diklorometan
Rasale <i>et al.</i> , 2014	Kuersetin	hidrasi lapis tipis	metanol
Amudha, 2018	Ekstrak <i>Silybum sumini</i> (L.)	hidrasi lapis tipis	metanol
Direito <i>et al.</i> 2019	Ekstrak kesemek (<i>Diospyros kaki</i> L.)	hidrasi lapis tipis	etanol
Karole <i>et al.</i> , 2019	Ekstrak Bombax ceiba	solvent evaporation	aseton
Sachin <i>et al.</i> . 2019	kurkumin	refluks	diklorometan
Singh dan Nark, 2015	Ekstrak <i>Lawsonia inermis</i> L.	refluks	diklorometan
Keerthi <i>et al.</i> , 2014	Ekstrak Ashwagandha	solvent evaporation	diklorometan
El-Fattah <i>et al.</i> , 2017	kuersetin	hidrasi lapis tipis	metanol dan kloroform

Dalam memastikan bahwa fitosom yang terbentuk memenuhi syarat perlu dilakukan karakterisasi dan evaluasi terhadap fitosom. Karakterisasi yang dilakukan berupa karakterisasi morfologi, ukuran partikel, zeta potensial, dan efisiensi penjerapan. Visualisasi dilakukan dengan menggunakan *transmission electron microscopy* (TEM) dan *scanning electron microscopy* (SEM). Pada TEM dapat melihat lingkungan bagian dalam fitosom, sementara SEM dapat menghasilkan fotomikrograf permukaan fitosom pada perbesaran

tertentu. Morfologi yang memenuhi syarat adalah morfologi sferis (Surini *et al.*, 2018). Untuk mengetahui stabilitas vesikula perlu diketahui ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial dari fitosom menggunakan DLS dengan *computerized inspection system* dan PCS. Ukuran partikel pada rentang 500 nm hingga ratusan μm , nilai PDI < 0.5, dan nilai zeta potensial ± 30 mV menunjukkan stabilitas vesikula (Surini, 2018).

Efisiensi penjerapan dapat dilihat menggunakan instrumen UV-Vis spectroscopy

atau HPLC dengan mengekstraksi suspensi fitosom menggunakan sentrifuga dan menganalisa supernatant. Hasil efisiensi penyerapan yang baik adalah pada rentang 80-100% (Surini *et al.*, 2018).

Evaluasi spektroskopik fitosom dilakukan untuk memastikan ikatan hidrogen pada kompleks terbentuk. Evaluasi spektroskopik dapat dilakukan dengan FTIR dan Ikatan kimia yang terbentuk dapat dikonfirmasi dengan membandingkan spektrum kompleks fitokonstituen-fosfolipid dengan spektrum masing-masing komponen dan campuran komponen (Amudha, 2018). Adanya ikatan hidrogen ditunjukkan dengan pergeseran gugus hidroksil (OH) ke bilangan gelombang yang lebih rendah pada spektrum fitosom yang dibandingkan dengan spektrum fitokonstituen.

4 KESIMPULAN

Pembentukan kompleks antara fitokonstituen polifenol dengan fosfolipid berupa fosfatidilkolin yang disertai ikatan hidrogen dapat menjadi sistem pembawa untuk senyawa polifenol. Senyawa polifenol akan berada terjerap didalam komponen fosfolipid yang kemudian membentuk miselar berukuran nano dan dari sistem yang terbentuk, polifenol dapat dengan mudah melintasi biomembran yang kaya akan lipid dengan meningkatkan kelarutan senyawa dalam lipid dan melindungi senyawa dari lingkungan yang menganggang polifenol untuk diserap dengan baik oleh tubuh. Maka dengan dibentuknya fitosom, senyawa polifenol dapat terlindungi dan ditingkatkan kelarutannya sehingga bioavailabilitas dan aktivitas farmakologi polifenol dapat ditingkatkan. Teknologi fitosom ini memiliki potensi yang besar untuk menjadi alternatif dalam pembuatan obat dari bahan alam.

SARAN PRAKTIS

Perlu dilakukan lebih banyak penelitian dan pengembangan mengenai formulasi fitosom dari berbagai jenis tanaman serta penelitian profil bioavailabilitas fitosom polifenol.

DAFTAR PUSTAKA

Amudha S, Prabal Kumar Manna, Jeganathan N S, Anbazhagan S. (2016) *Phytosomes: An Emerging Nanotechnology For Improved Bioavailability of Phytomedicines – A Review*. Asian

Journal of Pharmaceutical Technology and Innovation: 4(17).

Anwar E, Farhana N. (2018). *Formulation and Evaluation of Phytosome-Loaded Maltodextrin-Gum Arabic Microsphere System for Delivery of Camellia sinensis Extract*. J Young Pharm, 2018; 10(2) Suppl: s56-s62

Arijit Gandhi, Avik Dutta, Avijit Pal, dan Paromita Bakshi (2012). *Recent Trends of Phytosomes for Delivering Herbal Extract with Improved Bioavailability*. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, Vol. 1 No. 4

Belcaro G., Ledda A., Hu S., Cesarone MR., Feragalli B., dan Dugall M. (2013). *Greenselect Phytosome for Borderline Metabolic Syndrome*. Evid Based Complement Alternat Med. 869061

Dierito R., Catarina R., Luis R. (2019). *Phytosome with Persimmon (Diospyros kaki L.) Extract: Preparation and Demonstration of In Vivo Tolerability*. Pharmaceutics: 11, 296

El-Fattah AI, Fathy MM., Ali ZY, El-Garawany A, Mohamed EK (2017). *Enhanced therapeutic benefit of quercetin-loaded phytosome nanoparticles in ovariectomized rats, Chemico-Biological Interactions* doi: 10.1016/j.cbi.2017.04.026.

Fauziyyah, SR. (2016). *Pengaruh Pembuatan Fitosom Teh Hitam Metode Solvent Evaporation, Refluks Dan Mechanical Stirring Terhadap Efisiensi Penyerapan*. Karya tulis ilmiah, Bandung: Potekkes Kemenkes Bandung

Febriyanti AP, Sulistiyani P. (2018). *Karakterisasi Fitosom Ekstrak Pegagan (Centella Asiatica)*. JF FIK UINAM Vol.6 No.1 2018

Gharia BD., Krishnamurthy R. , and Rajashekhar I. (2019) *Phytosomes: Enhancing Bioavailability of Phytomedicine*. IOSR Journal Of Pharmacy Volume 9, Issue 6 Series. II: 09-15

Gnananath K, Nataraj KS, & Rao BG (2017). *Phospholipid Complex Technique for Superior Bioavailability of Phytoconstituents*. Adv Pharm Bull, 2017, 7(1), 35-42

Goyal, A., et. al (2010) *Potential of Novel Drug Delivery Systems for Herbal Drugs*. Indian

- Journal of Pharmaceutical Education and Research, Jul-Sept, 2011/ Vol 45/ Issue 3
- Haruni PS, Priani SE, Aryani R (2019). *Preparasi Fitosom Ekstrak Etanol Biji Kopi Robusta (Coffea canephora Pierre A. Froehner) Menggunakan Variasi Konsentrasi Fosfatidilkolin*. Prosiding Farmasi, vol. 5, no. 1
- Hindarto CK., Surini S., Permana AH., Sri Redjeki S, Irawan C. (2017). *Effect of mole ratio on physicochemical properties of luteolin-loaded phytosom*. The Pharma Innovation Journal 2017; 6(12): 96-101
- Husni P, Puspitaningrum K. (2017). *Pengembangan formula nano-fitosom serbuk liofilisasi Seduhan teh hitam (camellia sinensis l. Kuntze)*. IJPST Volume 4, Nomor 3,
- Lu Mei, et. al (2017). *Phyto-phospholipid complexes (phytosomes): A novel strategy to improve the bioavailability of active constituents*. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences AJPS 533 S1818-0876(17)30929-7
- Karole S., Gauram GK., Gupta S. (2019). *Preparation and evaluation of phytosomes containing ethanolic extract of leaves of Bombax ceiba for hepatoprotective activity*. The Pharma Innovation Journal 2019; 8(2): 22-26
- Keerthi B, Pingali PS, Dr. Prathima Srinivas. (2014). *Formulation and Evaluation of Capsules of Ashwagandha Phytosomes*. int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 29(2), November – December 2014; Article No. 25, Pages: 138-142
- Lattanzio, V. (2013) *Phenolic compounds: Introduction*. In Natural Products; Ramawat, K., Mérillon, J.M., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg; pp. 1543–1580.
- Nazeer AA, Veeraiyan S, and Vijaykumar, SD. (2017). *Anti-Cancer Potency And Sustained Release Of Phytosomal Diallyl Disulfide Containing Methanolic Allium Sativum Extract Against Breast Cancer*. Int. Res. J. Pharm. 2017, 8 (8)
- Manach, C. (2004) *Polyphenols: food sources and bioavailability*. Am. J Clin. Nutr. 79:727-747
- Maryana W., Rachmawati H., dan Mudhakhir D. (2016). *Formation of Phytosome Containing Silymarin Using Thin Layer-Hydration Technique Aimed For Oral Delivery*. Material Today: Proceedings 3: 855-866
- Patel J, Patel R, Khambholja K, Patel N. (2009). *An overview of phytosomes as an advanced herbal drug delivery system*. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 2009, 4 (6): 363-371
- Priani SE, Aprilia S, Aryani R, Purwanti L. (2019) *Antioxidant and tyrosinase inhibitory activity of face serum containing cocoa pod husk phytosome (Theobroma cacao L.)*. J Appl Pharm Sci; 9(10):110–115.
- Ray P, Kalita B. (2017). *Formulation and evaluation of phospholipid complex of Green tea Polyphenol*. Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci. 6(6): 2813-2819
- Rasaie S, Ghanbarzadeh S, Mohammadi M, Hamishehkar H. (2014). *Nano Phytosomes of Quercetin: A Promising Formulation for Fortification of Food Products with Antioxidants*. Pharmaceutical sciences, 2014, 20, 96-101
- Saputra, YE., Dzakwan M., Dewi NA. (2019). *Evaluation Nano-Phytosome of Myricetin with Thin Layer Film Hydration-Sonication Method*. Advances in Health Sciences Research. 2nd Bakti Tunas Husada-Health Science International Conference (BTH-HSIC 2019) volume 26
- Sachin K S ,Adlin Jino Nesalin J, Tamizh Mani T. (2019). *Preparation and Evaluation of Curcumin Phytosomes by Rotary Evaporation Method*. SSRG International Journal of Pharmacy and Biomedical Engineering(SSRG-IJPBE) -Volume6 Issue 1JantoApr ISSN: 2349 –2579
- Sasongko RE, Surini S, Saputri FC. (2019). *Formulation and Characterization of Bitter Melon Extract (Momordica charantia) Loaded Phytosomes*. Pharmacogn J. 2019; 11(6):1235-1241
- Singh RP and Nark R. (2015). *Preparation And Evaluation Of Phytosome Of Lawsonia*. IJPST, 2015; Vol. 6(12): 5217-5226. E-ISSN: 0975-8232; P-ISSN: 2320-5148
- Surini S, Mubarak H, Ramadan D. (2018). *Cosmetic Serum Containing Grape (Vitis vinifera L.) Seed Extract Phytosome:*

Formulation and in vitro Penetration Study.

J Young Pharm, 2018; 10(2) Suppl: s51-s55

Tahir KA, Sartini, Lidjaja A. (2016). *Preparasi Fitosom Ekstrak Etanol Kulit Buah Kakao (Theobroma Cacao L.) Menggunakan Variasi Konsentrasi Fosfatidilkolin.* JF FIK UINAM Vol.4 No.4

Udapurkar P, Bhusnure O, Kamble S, dan Biyani K. (2016). *Phyto-phospholipid complex vesicles for phytoconstituents and herbal extracts: A promising drug delivery system.* Int J Herbal Med: 4:14-20

Zierenberg, O., & Grundy, S. M. (1982). *Intestinal absorption of polyenephosphatidylcholine in man.* Journal of lipid research, 23(8), 1136-1142