

Kajian Pustaka Sistem Penghantaran Fitosom untuk Senyawa Antioksidan dari Bahan Alam

Riry Apriliani & Fitrianti Darusman & Taufik Muhammad Fakhri

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

email: aprilianiriry@gmail.com, efit.bien@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: Free radicals have a considerable impact on human health because they can cause disease. Compounds that can neutralize free radicals are antioxidant compounds from plants that contain polyphenolic, phenolic, flavonoid, and terpene compounds. These compounds are generally polar so they have poor absorption and low bioavailability when used orally or topically. The bioavailability of these compounds can be increased by phytosomes. This study aims to examine the formulation and characteristics of phytosomes and their application as a delivery system for antioxidant compounds. This research was conducted through literature research. Phytosomes are complexes between phytoconstituents or extracts with phospholipids obtained at certain molar ratios in suitable solvents. But some add cholesterol. Phytosome characteristics include particle size, particle size distribution, and sorption efficiency. Several studies and commercial products of phytosomes have been widely applied to deliver antioxidant compounds from natural ingredients. It can be concluded that the phytosome formulation consists of phytoconstituents or extracts with phospholipids and can be used to deliver antioxidant compounds from natural ingredients.

Keywords: Phytosomes, Phytoconstituents, Phospholipids, Antioxidants.

ABSTRAK: Radikal bebas memiliki dampak yang cukup besar terhadap kesehatan manusia karena dapat mengakibatkan timbulnya penyakit. Senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas adalah senyawa antioksidan yang berasal dari tanaman yang mengandung senyawa polifenol, fenolik, flavonoid, dan terpen. Senyawa tersebut umumnya bersifat polar sehingga memiliki absorpsi yang kurang baik dan memiliki bioavailabilitas yang rendah jika digunakan secara oral maupun topikal. Bioavailabilitas senyawa tersebut dapat ditingkatkan dengan fitosom. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji formulasi dan karakteristik fitosom serta aplikasinya sebagai sistem penghantaran senyawa antioksidan. Penelitian ini dilakukan melalui literature research. Fitosom merupakan kompleks antara fitokonstituen atau ekstrak dengan fosfolipid yang diperoleh pada perbandingan molar tertentu dalam pelarut yang sesuai. Namun ada juga yang menambahkan kolesterol. Karakteristik fitosom meliputi ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan efisiensi penyerapan. Beberapa penelitian maupun produk komersial fitosom telah banyak diaplikasikan untuk menghantarkan senyawa antioksidan dari bahan alam. Dapat disimpulkan bahwa formulasi fitosom terdiri dari fitokonstituen atau ekstrak dengan fosfolipid dan dapat digunakan untuk menghantarkan senyawa antioksidan dari bahan alam.

Kata Kunci: Fitosom, Fitokonstituen, Fosfolipid, Antioksidan

1 PENDAHULUAN

Radikal bebas memiliki dampak yang cukup besar terhadap kesehatan manusia. Reaksi berantai radikal bebas yang berlangsung di dalam tubuh dapat menyebabkan stress oksidatif yaitu ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh. Stress oksidatif dapat mengakibatkan timbulnya penyakit seperti penyakit kardiovaskular, penyakit neurodegeneratif, kanker, serta penuaan dini (Permana, 2020: 1; Setiawan, 2018: 83; Haerani, 2018: 136).

Senyawa yang dapat menetralkan dan mencegah kerusakan akibat oleh radikal bebas adalah senyawa antioksidan yang dapat diperoleh salah satunya dari tanaman (Setiawan, 2018:83; Werdhasari, 2014:60-61). Tanaman yang

mengandung senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan salah satunya adalah tanaman yang mengandung senyawa polifenol, fenolik, flavonoid, saponin, steroid, dan terpen karena kemampuannya sebagai donor hidrogen, agen pereduksi, pemulung radikal bebas, dan mengikat ion logam (Haeria, 2016:58; Haerani, 2018:136; Zulfikli, 2012: 310).

Senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan tersebut umumnya bersifat polar seperti senyawa polifenol, fenolik, flavonoid, dan terpenoid sehingga memiliki absorpsi yang kurang baik karena memiliki ukuran molekul yang besar atau sulit larut dalam lipid (Ajazuddin, 2010; Bhosale, 2015: Zulfikli, 2012). Keterbatasan inilah yang menyebabkan senyawa tersebut sulit untuk melewati membran sel tubuh yang kaya akan lipid sehingga akan berpengaruh pada

bioavailabilitasnya dimana senyawa tersebut memiliki bioavailabilitas yang rendah jika digunakan secara oral maupun topikal (Bhosale, 2016:345; Darusman, 2017:14).

Oleh karena itu, diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang baik untuk membantu senyawa tersebut dapat menembus membran sel, salah satunya adalah fitosom. Fitosom merupakan kompleks antara fitokonstituen dengan fosfolipid (Husni, 2017: 101).

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana formulasi dan karakteristik fitosom serta aplikasinya sebagai pengantar senyawa antioksidan yang akan dibahas melalui kajian. Tujuan dari penelitian ini untuk mengkaji formulasi dan karakteristik fitosom serta aplikasinya sebagai sistem penghantaran senyawa antioksidan.

2 METODOLOGI

Metode penelitian yang dilakukan pada penelitian ini yaitu *literature research* dengan mencari artikel penelitian maupun *review* mengenai formulasi dan karakteristik fitosom sebagai pengantar senyawa antioksidan dengan menggunakan kata kunci formulasi, karakteristik, fitosom, dan antioksidan.

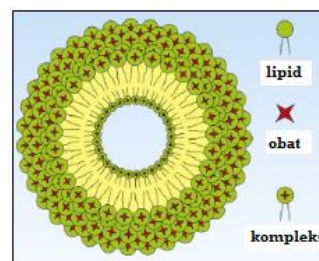
3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Formulasi Fitosom

Fitosom adalah salah satu sistem penghantaran obat baru atau *Novel Drug Delivery System* (NDDS) nanovesikel. Fitosom merupakan kompleks antara fitokonstituen atau senyawa aktif dengan fosfolipid seperti fosfatidilkolin yang diperoleh pada perbandingan molar tertentu dalam pelarut yang sesuai (Husni, 2017: 101). Formulasi fitosom bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif dari bahan alam atau ekstrak yang bersifat hidrofilik sehingga dapat memberikan efek terapeutik yang optimum salah satunya aktivitas antioksidan (Ajazuddin, 2010: 684; Gandhi, 2012: 7).

Formulasi fitosom terdiri dari fitokonstituen atau ekstrak dan fosfolipid pada rasio molar atau bobot yang bervariasi antara fitokonstituen atau ekstrak dengan fosfolipid biasanya 1:1 hingga 1:3 (Babazadeh, 2018:172; Husni, 2017:101). Biasanya rasio 1:1 dianggap paling efisien dan

lebih disukai untuk pembuatan fitosom karena tiap 1 molekul fosfolipid akan mengikat 1 molekul fitokonstituen. Namun, rasio 1:1 tidak selalu optimum untuk semua formulasi fitosom sehingga tetap harus dilakukan optimasi (Lu, 2019:267; Husni, 2017:101).



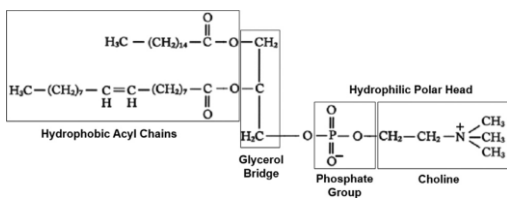
Gambar 1. Penampang melintang fitosom (Ramadon, 2016)

Seperti pada penelitian Maryana et al., (2016) yang melakukan formulasi fitosom silymarin dengan menggunakan rasio molar antara silymarin dan fosfatidilkolin 1:5, 1:10, dan 1:15. Hasil penelitian menunjukkan rasio 1:5 menghasilkan fitosom silymarin yang optimum berdasarkan karakteristiknya. Kemudian Purnamasari et al., (2020) melakukan formulasi myricetin dengan fosfatidilkolin dan kolesterol pada perbandingan 1:1:0,4; 1:2:0,4; dan 1:3:0,4. Hasil penelitian menunjukkan berdasarkan karakteristiknya formula optimum fitosom myricetin pada perbandingan 1:1:0,4. Selain itu Permana et al., (2020) melakukan formulasi ekstrak propolis dengan fosfatidilkolin pada rasio molar 1:1, 1:2, dan 1:3. Hasil penelitian menunjukkan formula terbaik fitosom berdasarkan karakteristiknya pada perbandingan 1:2 dan 1:3.

Fitokonstituen adalah senyawa kimia aktif yang berasal dari jalur metabolik sekunder pada tumbuhan dan memiliki efek farmakologi pada tubuh. Berbagai macam fitokonstituen ditemukan di tumbuhan yang dibagi menjadi beberapa kelompok diantaranya alkaloid, terpenoid, fenolik, polifenol, flavonoid, dll (Alamgir, 2018:26). Fitokonstituen yang diformulasikan dalam fitosom adalah fitokonstituen yang bersifat hidrofilik atau polar seperti senyawa polifenol, fenolik, flavonoid, dan terpenoid (Ramadon, 2016:122).

Fosfolipid merupakan pembawa yang potensial untuk meningkatkan bioavailabilitas fitokonstituen karena memiliki struktur yang mirip atau kompatibel dengan komposisi membran sel (Babazadeh, 2018:171). Fosfatidilkolin,

fosfatidilserin, dan fosfatidiletanolamin merupakan fosfolipid yang banyak digunakan dalam formulasi fitosom. Namun, fosfatidilkolin adalah fosfolipid yang paling sering digunakan oleh para peneliti (Ghanbarzadeh, 2016: 128). Struktur fosfatidilkolin terdiri dari fosfatidil (ekor) yang bersifat non polar dan terdiri dari dua asam lemak serta kolin (kepala) yang bersifat polar (Jackson, 2005: 2025). Bagian kolin yang bersifat polar akan berikatan dengan fitokonstituen melalui ikatan kimia yaitu ikatan hidrogen sedangkan bagian fosfatidil yang bersifat non polar akan menyelubungi kolin yang berikatan dengan fitokonstituen sehingga terbentuk fitosom (Gandhi, 2012: 7).



Gambar 2. Struktur Fosfatidilkolin (Ghanbarzadeh, 2016)

Selain itu ada juga menambahkan kolesterol ke dalam formulasi fitosom untuk meningkatkan stabilitas fitosom. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Husni *et al.*, (2017) yang memformulasikan fitosom serbuk liofilisasi seduhan teh hitam dengan menambahkan kolesterol dengan konsentrasi yang sama pada semua formula.

Pembuatan fitosom dilakukan dengan cara mereaksikan fosfolipid fitokonstituen atau ekstrak dalam pelarut yang sesuai (Babazadeh, 2018:172). Tahapan umumnya dimulai dari fitokonstituen atau ekstrak, fosfolipid, dan pelarut dicampur hingga diperoleh larutan yang homogen. Kemudian pelarut diuapkan hingga terbentuk lapis tipis, setelah itu dihidrasi dan disonikasi sehingga diperoleh fitosom dalam bentuk suspensi. Fitosom yang terbentuk diisolasi dengan pengendapan, liofilisasi (*freeze drying*), atau *spray drying* (Patel, 2009:1).

Metode pembuatan fitosom terdiri dari beberapa metode diantaranya yaitu metode liofilisasi, *anti-solvent precipitation*, hidrasi lapis tipis, dan *solvent evaporation*. Pada metode liofilisasi fitokonstituen atau ekstrak dan fosfolipid dilarutkan secara terpisah dalam pelarut yang sesuai, kemudian dicampurkan hingga

terbentuk campuran yang homogen lalu diliofilisasi. Pada metode *anti-solvent precipitation* fitokonstituen atau ekstrak dan fosfolipid direfluks dengan menggunakan pelarut yang sesuai lalu campuran yang terbentuk dipekatkan dan ditambahkan pelarut lain dan diaduk hingga terbentuk endapan. Endapan yang terbentuk kemudian disaring dan disimpan dalam desikator vakum semalaman untuk menguapkan pelarut yang tersisa. Pada metode hidrasi lapis tipis fitokonstituen atau ekstrak dilarutkan dalam pelarut yang sesuai lalu campuran diuapkan dengan refluks atau rotavapor hingga diperoleh lapis tipis lipid. Kemudian lapis tipis tersebut dihidrasi untuk membentuk fitosom. Pada metode *solvent evaporation* fitokonstituen atau ekstrak ditempatkan dan dilarutkan dalam tempat yang sama, kemudian diuapkan menggunakan refluks atau rotavapor (Anjana, 2017:159).

Karakteristik fitosom

Fitosom yang terbentuk dilakukan karakterisasi untuk mengetahui karakteristik fitosom yang dihasilkan sudah baik dan mengkonfirmasi kompleks fitosom yang terbentuk. Karakteristik fitosom meliputi ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan efisiensi penjerapan. Karakterisasi ukuran partikel dilakukan untuk menentukan ukuran partikel fitosom dan menjadi salah satu karakteristik yang paling penting karena ukuran partikel menentukan kecepatan dan kemudahan obat yang akan diserap (Ghanbarzadeh, 2016: 131; Purnamasari, 2020). Penentuan ukuran partikel umumnya dilakukan dengan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*) dengan metode *Dynamic Light Scattering* (DLS) (Ghanbarzadeh, 2016: 131). Ukuran fitosom bervariasi yaitu 50 nm - 500 μm (Khan, 2013:54). Selain itu melalui DLS juga dapat menentukan distribusi ukuran partikel dengan mengukur nilai indeks polidispersitas (PDI). Nilai PDI adalah nilai yang menunjukkan distribusi ukuran partikel. Nilai PDI yang semakin rendah menunjukkan semakin homogen distribusi ukuran partikel. Nilai PDI fitosom yang baik adalah $\leq 0,5$ (Ghanbarzadeh, 2016: 131; Yuan, 2008: 64).

Effisiensi penjerapan atau *entrapment efficiency* (%EE) dilakukan untuk mengetahui jumlah fitokonstituen atau senyawa aktif yang terperap di dalam fosfolipid (Ghanbarzadeh, 2016: 132). Nilai efisiensi penjerapan yang baik adalah $\geq 80\%$, dimana semakin tinggi nilai efisiensi

penjerapan menandakan semakin banyak fitokonstituen yang terjerap (Saputra, 2020:296). Efisiensi penjerapan dapat dilakukan dengan metode ultrasentrifugasi. Dimana sejumlah suspensi fitosom disentrifugasi hingga diperoleh bagian supernatan yang mengandung konsentrasi fitokonstituen bebas dan konsentrasinya ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis atau HPLC (Ghanbarzadeh, 2016: 132). Selain itu dapat ditentukan karakteristik fitosom yang lain seperti potensial zeta, morfologi, kristalinitas, titik leleh dan interaksi antara fitokonstituen dan fosfolipid melalui konformasi spektroskopi (Gnananath, 2017:38; Ghanbarzadeh, 2016:130).

Aplikasi Fitosom

Berbagai penelitian telah menunjukkan keberhasilan formulasi fitosom dalam meningkatkan bioavailabilitas dari banyak fitokonstituen maupun ekstrak tanaman seperti kurkumin, silymarin, polifenol minyak zaitun, Ginkgo Biloba, ekstrak biji anggur, ginseng, ekstrak teh hijau (Ghanbarzadeh, 2016: 128; Bhosale, 2016: 348). Teknologi fitosom telah diusulkan sebagai pembawa obat sejak tahun 1989 (Maryana, 2016). Beberapa penelitian maupun produk komersial fitosom telah banyak diaplikasikan untuk menghantarkan senyawa antioksidan dari bahan alam.

Mukherjee *et al.*, (2008) mengembangkan hesperetin yang merupakan senyawa flavonoid menjadi fitosom dengan mengkomplekskan hesperetin dengan fosfatidilkolin terhidrogenasi. Selain itu juga dipelajari aktivitas antioksidan dan studi farmakokinetik pada tikus yang diinduksi CCl₄ dan hasilnya menunjukkan fitosom hesperetin menghasilkan aktivitas antioksidan yang tinggi (Amin, 2012:5).

Naik *et al.*, (2006) mengevaluasi aktivitas antioksidan dari fitosom *Ginkgo biloba* dalam otak tikus untuk mengetahui kemampuannya dalam meningkatkan level enzim antioksidan alami dalam tubuh yaitu superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutation peroksidase (GPx), dan glutation reduktase (GR). Diketahui *Ginkgo biloba* merupakan tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan karena kemampuannya dalam menangkal radikal bebas. Hasil penelitian menunjukkan pengobatan dengan fitosom *Ginkgo biloba* ditemukan adanya peningkatan aktivitas SOD, CAT, GPx, dan GR di semua wilayah otak

dibandingkan dengan yang hanya diobati dengan natrium nitrit.

Telange *et al.*, (2016) memformulasikan apigenin dalam bentuk fitosom dan dievaluasi potensi antioksidannya secara oral pada tikus. Hasil penelitian menunjukkan selain meningkatkan bioavailabilitas oral apigenin, fitosom apigenin juga menunjukkan potensi antioksidan yang signifikan dengan meningkatnya kadar glutation, superoksida dismutase, katalase, dan menurunkan kadar peroksida lipid secara signifikan.

Produk komersial fitosom seperti *Grape Seed Phytosome*TM yang mengandung procyanidin sebagai fitokonstituen dari *Vitis vinifera* memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dan bersifat kardioprotektif (Amin, 2012:6). *Green tea Phytosome*TM yang mengandung epigalokatekin, katekin, epikatekin-3-o-galat, epigalokatekin-3-o-galat memiliki aktivitas farmakologi sebagai antioksidan, selain itu juga sebagai antikanker, hepatoprotektif, dan antiinflamasi. Kemudian *Naringenin Phytosome*TM yang mengandung naringenin sebagai fitokonstituen dari *Citrus aurantium* juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Anjana, 2017:162). Selain itu terdapat juga paten pada fitosom sebagai kosmetik untuk perawatan penuaan dan kerusakan kulit atau *photo-aging* (Anjana, 2015:160).

4 KESIMPULAN

Berdasarkan kajian yang telah dilakukan, formulasi fitosom terdiri dari fitokonstituen atau ekstrak dari bahan alam yang bersifat hidrofilik dengan fosfolipid seperti fosfatidilkolin yang diperoleh pada perbandingan molar tertentu biasanya 1:1 hingga 1:3 dalam pelarut yang sesuai. Karakteristik fitosom yang baik meliputi ukuran partikel antara 50 nm - 500 µm, distribusi ukuran partikel ≤0,5, dan efisiensi penjerapan ≥80%. Selain itu teknologi fitosom telah banyak diaplikasikan untuk menghantarkan senyawa antioksidan dari bahan alam baik secara oral maupun topikal.

ACKNOWLEDGE

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu apt. Fitrianti Darusman, M.Si. dan Bapak apt. Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan

dan saran kepada penulis selama pelaksanaan dan penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajazuddin dan Saraf, S. (2010). Applications of novel drug delivery system for herbal formulations, *Fitoterapia*, Vol. 81(7): 680–689.
- Alamgir, A. N. M. (2018). Phytoconstituents—Active and inert constituents, metabolic pathways, chemistry and application of phytoconstituents, primary metabolic products, and bioactive compounds of primary metabolic origin, in *Progress in Drug Research*.
- Amin, T., Bhat, S. and Vikas Bhat, S. (2012). A Review on Phytosome Technology as a Novel Approach to Improve The Bioavailability of Nutraceuticals, *International Journal of Advancements in Research & Technology*, Vol. 1.
- Anjana, R. *et al.* (2017). Phytosome drug delivery of natural products: A promising technique for enhancing bioavailability, *International Journal of Drug Delivery Technology*, Vol. 7(3): 157–165.
- Babazadeh, A., Zeinali, M. dan Hamishehkar, H. (2018). Nano-Phytosome: A Developing Platform for Herbal Anti-Cancer Agents in Cancer Therapy', *Current Drug Targets*, Vol. 18(2): 170-180.
- Bhosale, A.P., Patil, A., Swami, M. (2015). Herbosomes as a novel drug delivery system for absorption enhancement, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 5(1): 345–355.
- Darusman, F. and Siti M, U. (2017). Pengaruh Konsentrasi Betasiklodekstrin Terhadap Kelarutan Glimepirid, *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 1(1): 13-17.
- Gandhi, A. *et al.* (2012). Recent Trends of Phytosomes for Delivering Herbal Extract with Improved Bioavailability, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, Vol. 1(4): 6–14.
- Ghanbarzadeh, B., Babazadeh, A. dan Hamishehkar, H. (2016). Nano-phytosome as a potential food-grade delivery system, *Food Bioscience*, Vol. 15: 126–135.
- Gnananath, K., Nataraj, K. S. dan Rao, B. G. (2017). Phospholipid complex technique for superior bioavailability of phytoconstituents, *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 7(1): 35–42.
- Haerani, A. *et al.* (2018). Artikel Tinjauan: Antioksidan Untuk Kulit, *Farmaka*, Vol. 16(2): 135-151.
- Haeria dan Hermawati. *et. al.* (2016). Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus spina-christi* L.) Haeria, *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, Vol. 1(2): 57–61.
- Husni, P. dan Puspitaningrum, K. (2017). Pengembangan Formula Nano-fitosom Serbuk Liofilisasi Seduhan Teh Hitam (*Camellia sinensis* L. Kuntze), *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol. 4(3): 100-111.
- Jackson, S. N., Wang, H. Y. J. and Woods, A. S. (2005). In situ structural characterization of phosphatidylcholines in brain tissue using MALDI-MS/MS, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, Vol. 16(12): 2052–2056.
- Khan, Junaid. *et al.* (2013). Recent advances and future prospects of phyto-phospholipid complexation technique for improving pharmacokinetic profile of plant actives', *Journal of Controlled Release*, Vol. 168: 50-60.
- Lu, M. *et al.* (2019). Phyto-phospholipid complexes (phytosomes): A novel strategy to improve the bioavailability of active constituents, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 14(3): 265–274.
- Maryana, W., Rachmawati, H. dan Mudhakir, D. (2016). Formation of Phytosome Containing Silymarin Using Thin Layer-Hydration Technique Aimed for Oral Delivery, in *Materials Today: Proceedings*, Vol. 3: 855-866.
- Naik, S. R., Pilgaonkar, V. W. and Panda, V. S. (2006). Evaluation of antioxidant activity of Ginkgo biloba phytosomes in rat brain, *Phytotherapy Research*, Vol. 20(11).
- Najihudin, A., Anis Chaerunisaa, A. S. (2017). Aktivitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi Kulit Batang Trengguli (*Cassia fistula* L) Dengan Metode DPPH, *IJPST* Vol. 4(2):

70–78.

- Patel, J. *et al.* (2009). An overview of phytosomes as an advanced herbal drug delivery system, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 4(6): 363-371.
- Permana, A. D. *et al.* (2020). Phytosomal nanocarriers as platforms for improved delivery of natural antioxidant and photoprotective compounds in propolis: An approach for enhanced both dissolution behaviour in biorelevant media and skin retention profiles, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 205.
- Purnamasari, N. A. D. *et al.* (2020). Evaluation of myricetin nanophytosome with thin-sonication layer hydration method using ethanol and acetone solvents, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, Vol. 12(5): 153-157.
- Ramadan, D. dan Mun'im, A. (2016). Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 14(2): 118–127.
- Saputra, Y. E., Dzakwan, M. dan Dewi, N. A. (2020). Evaluation Nano-Phytosome of Myricetin with Thin Layer Film Hydration-Sonication Method, *Advances in Health Sciences Research*, Vol. 26: 294-297.
- Setiawan, F., Yunita, O. dan Kurniawan, A. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan*) Menggunakan Metode DPPH, ABTS, dan FRAP, *Jurnal Media Pharmaceutica Indonesiana*, Vol. 2(2): 82–89.
- Telange, D. R. *et al.* (2017). Formulation and characterization of an apigenin-phospholipid phytosome (APLC) for improved solubility, in vivo bioavailability, and antioxidant potential, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Vu, H. T. H. *et al.* (2018). Are phytosomes a superior nanodelivery system for the antioxidant rutin?, *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1): 82-91.
- Werdhasari, A. (2014). Peran Antioksidan Bagi Kesehatan, *Jurnal Biomedik Medisiana Indonesia*, Vol. 3(2): 59–68.
- Wulansari, A. N. (2018). Alternatif Cantigi Ungu (*Vaccinium varingiaefolium*) sebagai Antioksidan Alami: Review, *Farmaka*, Vol. 16(2): 419–429.
- Yuan, Y. *et al.* (2008). Characterization and stability evaluation of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions, *Food Research International*, Vol. 41(1): 61–68.
- Zulkifli, K. S. *et al.* (2012). Phytochemical screening and activities of hydrophilic and lipophilic antioxidant of some fruit peels, *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, Vol. 16(3): 309–31.
- Fauzi, Nur Muhammad. (2021). Uji Kualitatif dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Buah Maja (*Aegle Marmelos (L.) Correa*) dengan Metode DPPH. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 1-8.