



Formulasi dan Karakterisasi Ekstrak Etanol Wualae (*Etlingera elatior*) dalam Sistem Penghantaran Vesikuler Fitofosfolipid

Astrid Indalifiany, Sahidin, Wahyuni, Mentarry Bafadal, Agung Wibawa Mahatva Yodha, Rina Andryani, La Ode Muhammad Fitrawan, Dian Munasari
Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo

ABSTRAK

Etlingera elatior (Wualae) termasuk dalam tumbuhan famili zingiberaceae yang memiliki aktivitas antiinflamasi. Namun, bioavailabilitas dan permeabilitas zat aktif yang rendah sehingga diperlukan suatu sistem penghantaran dalam kompleks lipid-bahan alam. Sistem yang dikenal dengan fitofosfolipid ini merupakan penghantaran fitokonstituen dalam matriks fosfolipid yang dapat meningkatkan permeabilitas dan bioavailabilitas zat aktif melalui karakteristik ampifilik dan aksi emulsifikasi oleh fosfolipid. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan formulasi dan karakterisasi sistem vesikel sehingga diperoleh sistem yang optimum antara ekstrak etanol buah wualae dan fosfatidilkolin yang memiliki karakteristik vesikel terbaik. Preparasi dilakukan menggunakan teknik hidrasi lapis tipis

dengan adanya variasi komposisi ekstrak dan fosfatidilkolin, yakni 0,5:0,5 (Formula 1); 0,5:1 (Formula 2); 1:0,5 (Formula 3); 1:1 (Formula 4); 1:2 (Formula 5); dan 2:1 (Formula 6). Hasil yang diperoleh adalah komposisi formula optimum antara ekstrak dan fosfatidilkolin yaitu pada F4 dengan komposisi 1:1 dengan karakterisasi meliputi pengamatan morfologi berbentuk bulat (sferis) menggunakan mikroskop optik, efisiensi penjerapan vesikel diperoleh 99,20%, ukuran partikel 898,2 nm dan indeks polidispersitas 0,573 dengan kategori vesikel jenis LUV (*Large Unilamellar Vesicle*) menggunakan *Particle Size Analyzer*.

Kata Kunci : *Etlingera elatior*, Kompleks Fitofosfolipid, Fitosom, Penghantaran Nanopartikel

ABSTRACT

Etlingera elatior (Wualae) is one of the plants from the Zingiberaceae that can be used as anti-inflammatory. However, the low bioavailability and permeability of the active ingredients require a delivery system in the lipid-natural ingredients complex. This system, known as phytospholipids delivery phytoconstituents in the phospholipid matrix that can improve the absorption and bioavailability of wualae ethanolic extract due to the amphiphilic characteristics and emulsifying-action of phospholipids. This study aims to formulate and characterize vesicle system in order to obtain the optimum system between ethanol extract of wualae fruit and phosphatidylcholine with best vesicle characteristics. Phytosome preparation used thin layer

hydration technique with various composition of extract and phosphatidylcholine, namely 0.5: 0.5 (F1); 0.5:1 (F2); 1:0.5 (F3); 1:1 (F4); 1:2 (F5); and 2:1 (F6). The results obtained are the optimum formula composition between extract and phosphatidylcholine, namely at F4 with a composition of 1:1 with characterization including observation of spherical morphology using an optical microscope, vesicle adsorption efficiency obtained 99.20%, particle size 898.2 nm and index polydispersity 0.573 with vesicle category type LUV (Large Unilamellar Vesicle) using Particle Size Analyzer.

Keywords : *Etlingera elatior*, Phytospholipid Complex, Phytosome, Nanoparticle Delivery

Penulis Korespondensi :
Astrid Indalifiany
Program Studi Farmasi, Universitas Halu Oleo
E-mail : astridindalifiany@uho.ac.id

Informasi Artikel
Submitted : 15 November 2021
Accepted : 10 Juni 2022
Published : 30 Juni 2022

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman tumbuhan yang memiliki aktivitas metabolit sekunder sehingga dimanfaatkan dalam pengobatan. Keberagaman spesi tumbuhan yang dimiliki Indonesia diperkirakan berada pada urutan kedua setelah Brasil. Tumbuhan obat tersebut digunakan sebagai bagian preventif dan kuratif dalam pengobatan suatu penyakit. Penelitian dan pengembangan tumbuhan obat tersebut telah menunjukkan potensinya sebagai sumber obat baru maupun alternatif pengobatan dalam suatu terapi. Salah satu tumbuhan dengan potensi yang dapat digunakan sebagai sumber fitokonstituen aktif dalam terapi adalah wualae (Handayany et al., 2015; Ima et al., 2016; Jumiarni & Komalasari, 2017). Secara umum, buah wualae dikenal oleh masyarakat Sulawesi Tenggara sebagai bahan penyedap masakan. bahan pengawet alami. Selain itu, secara empiris wualae dimanfaatkan dalam mengobati demam dan menyembuhkan luka. Wualae diketahui memiliki metabolit sekunder utama yakni flavonoid, serta alkaloid, polifenol, steroid, minyak-atsiri dan tanin. Kandungan flavonoid dalam ekstrak etanol buah wualae berperan sebagai anti-inflamasi, anti-oksidan, agen vasodilatasi, anti-bakteri dan anti-piretik (Fahrudin et al., 2016; Fristiohady et al., 2020; Silalahi et al., 2015; Syam, 2017).

Namun, masalah utama yang dihadapi oleh bahan alam adalah kemampuan bahan aktif herbal tersebut untuk dihantarkan menuju tempat aksinya, dalam hal ini target lokasi inflamasi. Selain itu, stabilitas bahan aktif juga perlu dipertimbangkan, dimana fitokonstituen lebih mudah terurai setelah adanya proses pemisahan dan pemurnian (Jain et al., 2010). Sistem penghantaran obat dapat menawarkan berbagai strategi dalam peningkatan bioavailabilitas obat, salah satunya adalah dengan enkapsulasi bahan aktif obat dalam suatu lapisan lipid, sehingga sistem lipid yang identik dengan lipid bilayer kulit dapat memfasilitasi fitokonstituen ke dalam kulit dan menuju target inflamasi. Enkapsulasi tersebut juga diharapkan dapat memberikan ikatan kimia yang lebih kuat sehingga memberikan stabilitas ekstrak yang lebih baik (Choudhury et al., 2014).

Fitosom merupakan salah satu *Novel of Drug Delivery System* dimana suatu vesikel terbentuk dari fitokonstituen yang dijerap oleh lipid. Vesikel yang terbentuk adalah preparat yang mengandung ekstrak etanol buah wualae sebagai fitokonstituen atau zat aktif yang terenkapsulasi dalam fosfolipid, contohnya fosfatidilkolin. Ekstrak etanol buah wualae akan terperangkap di daerah vesikel sehingga akan membantu proses penghantaran. Selain itu, ikatan kimia yang terjadi antara fitokonstituen dan fosfolipid

memberikan profil stabilitas yang lebih baik (Jain et al., 2010). Peningkatan bioavailabilitas dan efikasi obat dapat diperoleh dengan preparasi fitosom ini (Ramadon & Mun'im, 2017). Hal tersebut dapat terlihat pada penelitian tentang bioavailabilitas kurkumin yang mengalami peningkatan bioavailabilitas setelah dipreparasi dalam fitosom, dibandingkan formulasi konvensional dan sistem mikrosfer lainnya (Zhang et al., 2013).

Dalam penelitian ini akan dilakukan formulasi ekstrak etanol buah wualae (*Etlingera elatior*) dalam fosfolipid agar dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas fitokonstituen tersebut. Selanjutnya dilakukan karakterisasi terhadap fitosom dengan memperhatikan parameter-parameter seperti morfologi, penentuan *Entrapment Efficiency* (EE) dan ukuran vesikel. Karakterisasi ini digunakan untuk mengetahui apakah fitosom yang terbentuk sesuai dengan standar nanovesikel.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini terdiri atas tiga tahapan yakni penyiapan sampel, preparasi fitosom dan karakterisasi fitosom. Preparasi fitosom pada penelitian ini menggunakan metode hidrasi lapis tipis.

Bahan

Bahan dalam penelitian ini adalah buah wualae (*Etlingera elatior*), Etanol 96%, Fosfatidilkolin, dan Akuades.

Alat

Alat dalam penelitian ini adalah *Particle Size Analyzer* (Horiba-Scientific® Jepang), Mikroskop optik binokular (Leica® Jerman), Spektrofotometer UV-Vis (APEL PD-3000UV® Jepang), Ultrasonikator (Kudos® Indonesia), *Rotary Vaccum Evaporator* (Buchi® Swiss), Sentrifugator (Eppendorf® Centrifuge 5430 Jerman), dan *Water Bath* (Lab Companion® Jerman).

Preparasi Fitokonstituen

Serbuk buah wualae direndam dalam etanol 96% selama 3 x 24 jam dengan perbandingan 1:2. Filtrat dipekatkan menggunakan rotavapor (*rotary-vaccum evaporator* suhu 50°C sehingga menjadi ekstrak kental.

Preparasi Sistem Fitosom

Fitosom ekstrak etanol buah wualae dibuat dalam 20 mL dengan perbandingan ekstrak buah wualae dan fosfatidilkolin seperti pada tabel 1. Fosfatidilkolin dicampurkan dalam 10 mL akuades (40°C) kemudian dilarutkan dalam 10 mL etanol 96%. Campuran tersebut dimasukkan ke dalam ekstrak etanol buah wualae yang telah larut dalam 10 mL etanol 96% dan pengadukan pada *magnetic stirrer* 700 rpm selama 5 menit. Pelarut dievaporasi pada 40°C sehingga diperoleh lapis-tipis dan disimpan dalam desikator 24 jam. Hidrasi lapis tipis fitosom dilakukan dengan 20 mL akuades dalam rotavapor kecepatan 90 rpm (45°C) selama 20 menit sehingga

diperoleh lisosom.

Tabel 1. Variasi Komposisi Ekstrak buah wualae dengan Fosfatidilkolin

No.	Formula	Ekstrak Buah Wualae (%b/v)	Fosfatidilkolin (%b/v)	Etanol 96% (ml)
1	F1	0,5	0,5	ad 100 ml
2	F2	0,5	1	
3	F3	1	0,5	
4	F4	1	1	
5	F5	1	2	
6	F6	2	1	

Pengamatan Morfologi Fitosom

Sampel fitosom diteteskan di atas kaca objek kemudian diamati morfologinya menggunakan mikroskop optic dengan perbesaran 100x.

Penentuan Persentase Efisiensi Penjerapan

Fitosom disentrifugasi 1 jam (14.000 rpm), kemudian absorbans supernatan dianalisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. Persentase efisiensi penjerapan diperoleh dengan rumus berikut.

$$\%EE = \frac{(Q_t - Q_s)}{Q_t} \times 100\%$$

Q_t adalah jumlah obat awal; dan Q_s adalah jumlah obat yang tidak terjerap (dalam supernatant).

Penentuan Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Pengamatan ukuran vesikel fitosom menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) tipe *dynamic light scattering*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel buah wualae diambil dalam keadaan baik dan segar yang ditandai dengan warna buah yang kemerahan (gambar 1). Sampel buah wualae yang telah dikumpulkan sebanyak 25,5 kg.

Setelah dilakukan proses sortasi dan pengeringan, sampel buah wualae diserbukkan untuk memperkecil ukuran sampel dengan luas permukaan yang lebih besar sehingga ketika dilakukan proses ekstraksi, pelarut dapat terabsorpsi maksimal ke dalam. Adapun serbuk simplisia yang diperoleh sebanyak 650 gram. Berdasarkan jumlah ekstrak kental buah *Etlintera elatior*, diperoleh nilai rendemen ekstrak kental sebesar 5,22%. Rendemen menyatakan berat-kering produk yang dibandingkan dengan berat bahan baku (Dewatisari et al., 2018). Perhitungan rendemen ditujukan untuk mengetahui nilai kesetaraan tiap gram ekstrak kental dengan simplisia (Rahayu, 2014).



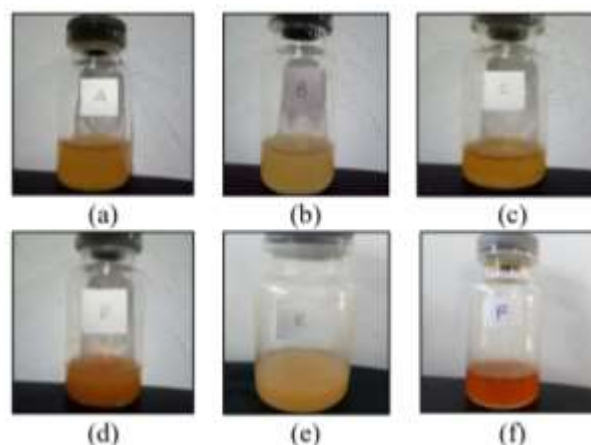
Gambar 1. Buah dari Tumbuhan Wualae (*Etlingera elatior*)

Ekstraksi serbuk simplisia menggunakan teknik maserasi dalam pelarut etanol 96% karena dibanding dengan pelarut methanol, penggunaan etanol relatif kurang toksik, ekonomis, mudah untuk diperoleh. Selain itu, ekstrak etanol tidak mudah ditumbuhi jamur dan bakteri. Sifat semipolar yang dimiliki etanol memungkinkan penarikan senyawa polar maupun non-polar dalam simplisia.

Fitosom merupakan suatu sistem penghantaran obat jenis vesikular yang mengandung fitokonstituen (zat aktif alam/herbal) dan fosfolipid yang membentuk suatu bola atau vesikel. Sistem vesikel yang terbentuk dapat meningkatkan absorpsi obat sehingga terjadi peningkatan bioavailabilitas dan efikasi dari zat aktif tersebut (Ramadon & Mun'im, 2017). Pada penelitian ini dilakukan preparasi fitosom yang mengandung ekstrak etanol buah wualae dengan komponen penyusun vesikel diantaranya fosfatidilkolin, etanol dan akuades. Fitosom ekstrak buah wualae dibuat dengan memvariasikan perbandingan komposisi fitokonstituen dan fosfolipid yang digunakan sebagai pembentuk kompleks fitosom. Dalam pembentukan kompleks fitosom, variasi perbandingan antara bahan alam (herbal) dan fosfolipid ini berkisar antara 0,5 hingga 2%.

Preparasi fitosom menggunakan metode hidrasi lapis tipis dengan pelarut

etanol 95% pada proses pembentukan lapis tipis dan pelarut akuades pada proses hidrasi lapis tipis, dengan kecepatan rotasi 700 rpm selama 5 menit (suhu 40°C). Metode ini relatif lebih mudah, lebih sederhana dan mampu menghasilkan vesikel yang relatif stabil selama penyimpanan (Febriyenti et al., 2018). Preparasi fitosom ekstrak etanol buah wualae dibuat dalam enam formula dengan variasi perbandingan fitokonstituen dan fosfatidilkolin 0,5:0,5 (F1); 0,5: 1 (F2); 1:0,5 (F3); 1:1 (F4); 1:2 (F5); dan 2:1 (F6). Visual fitosom ekstrak etanol *Etlintera elatior* dalam beberapa perbandingan komposisi fitokonstituen-fosfatidilkolin dapat dilihat pada gambar 2 berikut.

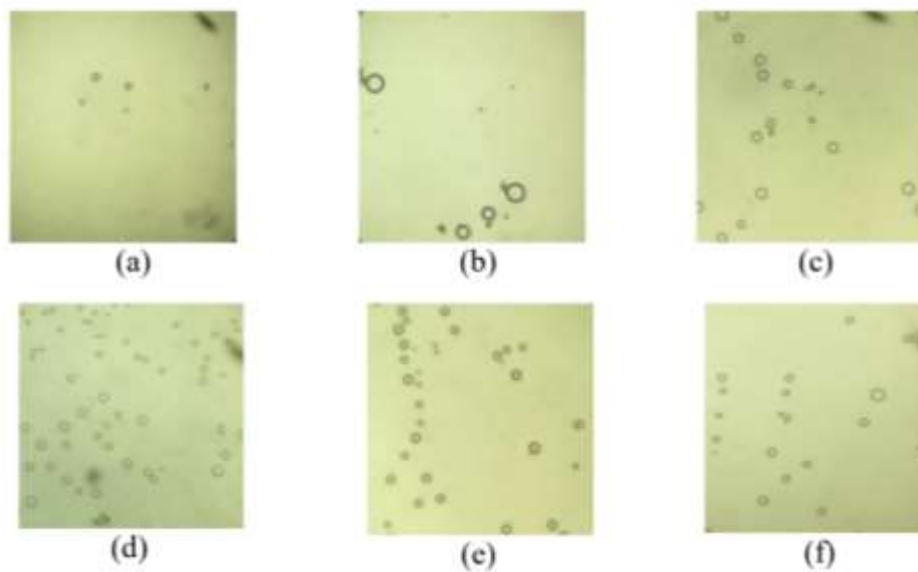


Gambar 2. Fitosom Ekstrak Etanol *Etlintera elatior* dengan Variasi Perbandingan Komposisi Fitokonstituen-Fosfatidilkolin : (a) F1 (0,5:0,5); (b) F2 (0,5:1); (c) F3 (1:0,5); (d) F4 (1:1) ; (e) F5 (1:2); dan (f) F6 (2:1)

Semua formula fitosom ekstrak *Etlintera elatior* yang dihasilkan perlu dilakukan karakterisasi lebih lanjut untuk memperoleh formula optimal yang dapat

menghasilkan fitosom terbaik sesuai standar. Beberapa hal yang perlu dikarakterisasi adalah morfologi vesikel, persentase efisiensi penjerapan, serta ukuran partikel dan distribusi vesikel fitosom yang dihasilkan. Karakterisasi tersebut bertujuan untuk memastikan komposisi fitokonstituen dan fosfolipid yang optimal dan memenuhi standar.

Pengamatan morfologi vesikel fitosom bertujuan untuk mengamati morfologi vesikel yang terbentuk. Pada penelitian ini, pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop optik binokuler. Hasil pengamatan vesikel disajikan dalam gambar 3.



Gambar 3. Morfologi Fitosom Ekstrak Etanol *Etlingera elatior* dengan Variasi Perbandingan Fitokonstituen-Fosfatidilkolin (a) F1 (0,5:0,5); (b) F2 (0,5:1); (c) F3 (1:0,5); (d) F4 (1:1); (e) F5 (1:2); dan (f) F6 (2:1)

Pengamatan vesikel pada penelitian ini menggunakan perbesaran 1.000x dimana pada perbesaran tersebut, berhasil diperoleh tampak morfologi vesikel terbaik. Morfologi vesikel fitosom yang sesuai berbentuk sferis. Bentuk sferis merupakan ciri bahwa sistem vesikel berhasil terbentuk. Struktur sferis berperan dalam penjerapan dan penghantaran komponen ekstrak bahan alam (fitokonstituen) ke tempat aksinya (Choudhury et al., 2014).

Hasil pengamatan morfologi menunjukkan bahwa seluruh formula menghasilkan vesikel sferis, namun F4 dengan perbandingan fitokonstituen-fosfatidilkolin 1:1 memberikan morfologi vesikel terbaik. Selain berbentuk sferis, vesikel-vesikel yang dimiliki F4 tersebar secara merata, memiliki ukuran yang relatif sama antara satu vesikel dengan lainnya, serta tidak terdapat agregasi antar vesikel.

Persentase efisiensi penjerapan menyatakan banyaknya jumlah ekstrak yang dienkapsulasi dalam sistem fitosom. Efisiensi penjerapan/*entrapment efficiency* diperoleh dengan membandingkan jumlah ekstrak yang dalam fitosom terhadap jumlah ekstrak mula-mula. Adapun nilai efisiensi penjerapan yang baik berkisar 80-100%

(Febriyenti et al., 2018). Kemampuan vesikel untuk menjerap obat dapat diketahui dengan menghitung nilai efisiensi penjerapan tersebut. Adapun nilai efisiensi penjerapan dari enam formula dengan variasi komposisi ekstrak dan fosfatidilkolin disajikan pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Persen Efisiensi Penjerapan Fitosom Ekstrak Etanol *Etlingera elatior* dengan Variasi Perbandingan Konsentrasi Fitokonstituen-Fosfolipid

No.	Formula	Perbandingan Konsentrasi Fitokonstituen : Fosfolipid	Efisiensi Penjerapan (%)
1	F1	0,5 : 0,5	94,93% ± 0,50
2	F2	0,5 : 1	96,93% ± 0,49
3	F3	1 : 0,5	96,33% ± 0,51
4	F4	1 : 1	99,20% ± 0,47
5	F5	1 : 2	98,73% ± 0,38
6	F6	2 : 1	98,46% ± 0,45

Berdasarkan hasil penelitian, seluruh formula memiliki nilai efisiensi penjerapan yang tinggi dan masuk dalam batas rentang penerimaan nilai %EE yang ditetapkan yaitu 80-100%. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi fosfolipid yang digunakan berpengaruh dengan efisiensi penjerapan molekul obat yang lebih tinggi. Fosfolipid dapat membentuk vesikel dengan menjerap fitokonstituen di dalamnya sehingga dengan adanya peningkatan konsentrasi fosfolipid memungkinkan terjadi peningkatan jumlah vesikel yang terbentuk. Hal tersebut juga akan berpengaruh pada jumlah atau kapasitas obat yang terjerap menjadi lebih besar. Namun, perlu adanya komposisi optimal dari fitokonstituen dan fosfatidilkolin yang ditandai dengan

tercapainya efektivitas penjerapan yang dapat dilihat melalui tingginya persentase efisiensi penjerapan zat aktif. Hasil perhitungan efisiensi penjerapan menunjukkan bahwa F4 dengan perbandingan konsentrasi fitokonstituen : fosfatidilkolin sebesar 1 : 1 memiliki efisiensi penjerapan tertinggi. Pada perbandingan 1:1 telah tercapai jumlah optimal fosfatidilkolin dalam menjerap komponen zat aktif sehingga memberikan nilai efisiensi penjerapan tertinggi dibandingkan formula lainnya. Adanya pengurangan ataupun penambahan fosfolipid dari jumlah optimalnya dalam membentuk fitosom, dapat menyebabkan penurunan persentase penjerapan obat (Chandarn et al., 2012). Komposisi 1:1 mampu membentuk kompleks yang kuat karena adanya 1 bagian fitokonstituen

dapat dijerap oleh 1 bagian fosfatidilkolin sehingga akan memberikan nilai efisiensi penyerapan yang tinggi (TEH HITAM Patihul Husni et al., 2017).

Hasil karakterisasi morfologi vesikel dan persen efisiensi penyerapan menunjukkan bahwa F4 dengan perbandingan 1 : 1 merupakan formula

Tabel 3. Data Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas Fitosom Ekstrak Etanol *Etlingera elatior* dengan Perbandingan Konsentrasi Fitokonstituen-Fosfolipid 1 : 1

Formula	Ukuran Partikel	Indeks Polidispersitas
F4	898,2 nm	0,573

Formula F4 menghasilkan ukuran vesikel 898,2 nm. Fitosom ini digolongkan dalam *Large Unilamellar Vesicle* (LUV) dengan ukuran vesikel dalam rentang 100-3.000 nm. Fitosom LUV memiliki vesikel yang dapat menyerap zat aktif dalam jumlah tinggi, tapi tetap memiliki kemampuan yang baik dalam berpenetrasi masuk ke dalam kulit. LUV memiliki fosfolipid yang banyak dalam membentuk vesikel sehingga akan banyak mengikat fitokonstituen dengan mengikuti perbandingan 1 : 1, sehingga memiliki efisiensi penyerapan yang tinggi. Tingginya efisiensi penyerapan fitosom dapat disebabkan karena fitokonstituen dapat berikatan pada bagian dalam dan bagian luar dari vesikel. Sistem vesikel pada fitosom merupakan lipid bilayer dimana bagian polar fosfolipid melingkupi daerah dalam dan luar vesikel. Fitokonstituen akan berikatan pada bagian polar tersebut sehingga memberikan persentase penyerapan yang

optimum pada formulasi fitosom ekstrak etanol buah *Etlingera elatior*, sehingga F4 dapat dilanjutkan pada karakterisasi ukuran-partikel dan indeks-polidispersitas menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer*. Data pengukuran disajikan pada tabel 3.

tinggi untuk senyawa aktif bahan alam (Tripathy et al., 2013).

Indeks polidispersitas ditujukan untuk mengetahui distribusi ukuran partikel dalam fitosom. Selain itu, indeks polidispersitas juga dapat memprediksi ada tidaknya agregasi. Nilai indeks polidispersitas yang tinggi dapat memperlihatkan distribusi partikel sampel tidak seragam. Hal ini disebabkan partikel saling beragregasi membentuk partikulat besar yang menghasilkan polidispersi dan menyebabkan ketidakstabilan nanopartikel (Avadi et al., 2010). Berdasarkan hasil penelitian, F4 menunjukkan nilai indeks polidispersitas fitosom ekstrak etanol *Etlingera elatior* sebesar 0,573. Nilai tersebut menunjukkan bahwa fitosom memiliki distribusi ukuran partikel yang seragam. Distribusi ukuran partikel yang optimal berada pada rentang 0,01-0,7. Pada nilai tersebut, partikel termasuk dalam sistem monodispersi (Binarjo et al., 2015).

KESIMPULAN

Formulasi fitosom dengan perbandingan fitokonstituen-fiosfolipid sebesar 1:1 menghasilkan fitosom dengan karakter vesikel optimum yakni berbentuk sferis, efisiensi penjerapan 99,20% dengan ukuran partikel LUV 898,2 nm dan indeks polidispersitas 0,573.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, yang banyak membantu peneliti dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Avadi, M. R., Sadeghi, A. M. M., Mohammadpour, N., Abedin, S., Atyabi, F., Dinarvand, R., & Rafiee-Tehrani, M. (2010). Preparation and characterization of insulin nanoparticles using chitosan and Arabic gum with ionic gelation method. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6(1), 58–63. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2009.04.007>
- Binarjo, A., Yuwono, T., & Priyanti, R. (2015). Pengembangan Preparasi Nanopartikel Thymoquinone-Kitosan Dengan Metode Kosolven Menggunakan Isopropil Alkohol. *Pharmaciana*, 5. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v5i2.2363>
- Chandarn, S., Shirwaikar, A., Sarala Devi, A., & KV, V. (2012). Comparative Evaluation of Sonicated and Un-Sonicated Ethosomes Containing Ketoconazole. *International Journal Of Advances In Pharmacy, Biology And Chemistry, Vol. 1*(1).
- Choudhury, A., Verma, S., & Roy, A. (2014). Phytosome: a novel dosage form for herbal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 2(2 SE-), 44–52. <https://japtronline.com/index.php/joapr/article/view/21>
- Dewatisari, W. F., Rumiyantri, L., & Rakhmawati, I. (2018). Rendemen dan Skrining Fitokimia pada Ekstrak Daun Sansevieria sp. *Jurnal Penelitian Pertanian Terapan*, 17(3 SE-), 197–202. <https://doi.org/10.25181/jppt.v17i3.336>
- Fahrudin, A. M., Tatengkeng, F., Thamrin, R., & Riewpassa, I. E. (2016). Efektivitas antibakteri ekstrak buah patikala (*Etlingera elatior* (Jack) R.M. S.m) terhadap bakteri *Enterococcus faecalis*. *Makassar Dental Journal*, 5(3). <https://doi.org/10.35856/MDJ.V5I3.101>
- Febriyenti, F., Putra, D. P., Wicaksanti, E. I., & Hamami, C. D. (2018). Formulasi Liposom Ekstrak Terpurifikasi *Centella asiatica* Menggunakan Fosfatidilkolin dan Kolesterol. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(2), 78–82. <https://doi.org/10.25077/JSFK.5.2.78-82.2018>
- Fristiohady, A., Wahyuni, W., Malik, F., Fariane, N., Y., M. I., Bafadal, M., & F., S. (2020). In Vitro Antiinflammatory Activity of *Etlingera elatior* (Jack) R.M. Smith by Hrbc Membrane Stabilization Method. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*. <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/731>
- Handayany, G. N., Mukhriani, M., & Halim, R. M. (2015). Uji Efek Penyembuhan Luka Sayat Ekstrak Etanol Daun Kecombrang (*Etlingera elatior*) Dalam Bentuk Sediaan Gel Terhadap Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 3(2), 54–58. <https://doi.org/10.24252/JURFAR.V3I2.2206>
- Ima, A., Setia, D., & Tjitaesmi, A. (2016). Aktivitas Antiinflamasi dari Berbagai

- Tanaman : Sebuah Review. *Farmaka*, 14(3), 77–86. <https://doi.org/10.24198/JF.V14I3.10947>
- Jain, N., Gupta, B. P., Thakur, N., Jain, R., Banweer, J., Jain, D. K., & Jain, S. (2010). Phytosome: A Novel Drug Delivery System For Herbal Medicine. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(4 SE-Review Article). <https://www.ijpsdr.com/index.php/ijpsdr/article/view/131>
- Jumiarni, W. O., & Komalasari, O. (2017). Inventory of Medicines Plant As Utilized By Muna Tribe in Kota Wuna Settlement. *Majalah Obat Tradisional*, 22(1), 45. <https://doi.org/10.22146/tradmedj.24314>
- Rahayu, M. P. (2014). Aktivitas Fagositosis Makrofag Dari Fraksi N-Heksan Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*, (Burm.F) Nees) Terhadap Mencit Yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 11(2). <https://doi.org/10.30595/PJI.V11I2.837>
- Ramadon, D., & Mun'im, A. (2017). Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/20>
- Silalahi, M., Supriatna, J., Walujo, E. B., & Nisyawati. (2015). Local knowledge of medicinal plants in sub-ethnic Batak Simalungun of North Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 16(1), 44–54. <https://doi.org/10.13057/BIODIV/D160106>
- Syam, S. (2017). Daya hambat ekstrak buah kecombrang (*Etligeria Elatior*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* dan *Escherichia Coli*. *Jurnal Biogenerasi*, 1(19), 68–76. <http://journal.uncp.ac.id/index.php/biogenerasi/article/view/939>
- TEH HITAM Patihul Husni, S., Puspitaningrum, K., Farmasi, J., Kesehatan Bandung, P., & Barat, J. (2017). Pengembangan Formula Nano-fitosom Serbuk Liofilisasi Seduhan Teh Hitam (*Camellia sinensis* L. Kuntze). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 4(3), 100–111. <https://doi.org/10.15416/IJPST.V4I3.10916>
- Tripathy, S., Patel, D., Barob, L., & Naira, S. (2013). A Review On Phytosomes, Their Characterization, Advancement & Potential For Transdermal Application. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(3 SE-Review). <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i3.508>
- Zhang, J., Tang, Q., Xu, X., & Li, N. (2013). Development and evaluation of a novel phytosome-loaded chitosan microsphere system for curcumin delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 448(1), 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.021>