

FORMULASI DAN KARAKTERISASI FITOSOM EKSTRAK

BIJI BUAH MAKASAR (*BRUCEA JAVANICA* (L) MERR)

DENGAN METODE PEMBUATAN HIDRASI LAPIS TIPIS

Nur Amalina Sabdarrafa, Windah Subaidah Anugrah, Sucilawaty Ridwan

ABSTRAK

Biji buah *Brucea javanica* merupakan antioksidan kuat dengan nilai IC₅₀ 64,703 ppm. Senyawa fenol memiliki kontribusi langsung terhadap aktivitas antioksidan. Akan tetapi, senyawa fenol memiliki kepolaran yang tinggi serta ukuran molekul yang besar menyebabkan rendahnya absorpsi sehingga dapat berpengaruh pada aktivitas farmakologi. Fitosom merupakan salah satu solusi untuk meningkatkan absorpsi pada fitokonstituen yang bersifat hidrofilik. Tujuan penelitian ini untuk memformulasikan dan mengkarakterisasikan fitosom dari ekstrak biji buah *Brucea javanica*. Fitosom dipreparasi dengan metode hidrasi lapis tipis. Pada penelitian ini dilakukan terlebih dahulu optimasi proses yang meliputi optimasi konsentrasi fosfolipid, kecepatan, dan suhu *rotary evaporator*. Setelah diperoleh proses yang optimum dilakukan formulasi fitosom dengan variasi perbandingan antara ekstrak : fosfolipid *Brucea javanica* sebesar 1:1, 1:2, 1:3, 2:1, dan 3:1. Efisiensi penjerapan diukur untuk mengetahui perbandingan formula paling optimum dan fitosom dengan formula optimum dikarakterisasi melalui pengukuran ukuran vesikel, indeks polidispersitas, morfologi vesikel, dan pembentukan kompleks dengan FTIR. Metode hidrasi lapis tipis dengan perbandingan ekstrak dan fosfolipid sebesar 3:1 menghasilkan efisiensi penjerapan paling optimum yakni 96,413% ± 0,012, ukuran vesikel 659 nm dan nilai indeks polidispersitas 0,607. Evaluasi parameter *Transmission Electron Microscope* dan spektroskopi IR juga mengkonfirmasi pembentukan fitosom ekstrak biji buah *Brucea javanica*. Sehingga ekstrak biji buah *Brucea javanica* dapat diformulasikan sebagai fitosom dan diperoleh kriteria fitosom yang baik dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis.

Kata kunci : *Brucea javanica*, Fenol, Fitosom, Hidrasi Lapis Tipis

PENDAHULUAN

Buah makasar atau *Brucea javanica* L. Merr merupakan jenis tanaman perdu yang telah digunakan sebagai pengobatan tradisional. Bagian biji banyak digunakan untuk pengobatan seperti demam, malaria, diabetes, demam berdarah, dan sakit gigi (Jacob., et al 2020). Berdasarkan penelitian Risnadewi (2021) ekstrak etanol biji *Brucea javanica* termasuk ke dalam antioksidan kuat dengan nilai IC50 sebesar 64,703 ppm. Ekstrak biji *Brucea javanica* positif memiliki kandungan metabolit sekunder seperti fenolik (Sutomo, 2021). Senyawa fenol memiliki kontribusi langsung terhadap aktivitas antioksidan (Aryal., et al 2019). Perbedaan metode ekstraksi pada biji *Brucea javanica* menghasilkan nilai total fenol yang berbeda. Metode sonikasi pada biji *Brucea javanica* menghasilkan nilai total fenol tertinggi yaitu sebesar $61,1927 \pm 0,1560$ mg GAE/g sampel (Meliandari, 2022). Sedangkan metode maserasi pada biji *Brucea javanica* menghasilkan total fenol sebesar 49,465 mg GAE/g sampel dan metode soxhletasi pada biji *Brucea javanica* sebesar 38,307 mg GAE/g sampel (Risnadewi, 2019).

Formulasi sediaan dalam bentuk fitosom bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif yang bersifat hidrofilik sehingga akan memberikan terapi secara optimum (Gandhi, 2012). Senyawa metabolit sekunder atau fenol yang bersifat polar akan berikatan dengan bagian kepala dari fosfolipid dan akan membentuk ikatan hidrogen. Dimana ekstrak akan terjerap dengan membran fosfolipid sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas dari bahan alam (Indalifiyani, 2022).

Fitosom dapat dibuat dengan beberapa metode yakni dengan liofilisasi, anti-solvent precipitation, hidrasi lapis tipis, dan solvent evaporation (Apriliani et al., 2021). Salah satu metode yang umum digunakan yakni metode hidrasi lapis tipis dimana metode ini terbentuk dengan cara evaporasi menggunakan rotavapor hingga terbentuk lapis tipis lalu dilanjutkan dengan proses hidrasi selama 1x24 jam di dalam desikator. Metode hidrasi lapis tipis lebih banyak digunakan karena preparasinya yang sederhana untuk dilakukan di laboratorium. Pelarut yang digunakan merupakan pelarut organik yang mudah

menguap dan mudah diperoleh, contohnya etanol dan metanol (Adiyatama, 2019).

Berdasarkan uraian tersebut maka pada penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan fitosom ekstrak biji *Brucea javanica* dengan metode hidrasi lapis tipis selanjutnya dilakukan karakterisasi sifat fisik dan kimia biji *Brucea javanica* yang meliputi penentuan ukuran, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, bentuk vesikel fitosom serta kompleks yang terbentuk.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengembangkan fitosom ekstrak biji buah *Brucea javanica* dengan berbagai konsentrasi menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Evaluasi sediaan dilakukan untuk menentukan formula yang optimum.

1. Pengumpulan Bahan: Mengumpulkan 2 kg biji buah *Brucea javanica* yang matang dan sehat dari kebun di desa Sesaot, Kecamatan Narmada, Kabupaten Lombok Barat, Nusa Tenggara Barat.
2. Determinasi Tumbuhan: Identifikasi biji buah *Brucea javanica* yang segar dilakukan di Laboratorium Biologi Dasar, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mataram.
3. Pembuatan Simplisia Biji *Brucea javanica*: Mencuci buah *Brucea javanica*, memisahkan bijinya, mengeringkan biji, dan memisahkan cangkang kulit biji.
4. Pembuatan Ekstrak Biji *Brucea javanica*: Membuat simplisia menjadi serbuk, mengekstraksi simplisia dengan pelarut etanol 96% menggunakan metode sonikasi, dan menguapkan ekstrak menggunakan rotary evaporator dan waterbath.
5. Pengujian Organoleptis dan Rendemen Ekstrak: Mengamati karakteristik fisik ekstrak dan menghitung persentase rendemen ekstrak.
6. Pemeriksaan Fenolik: Menguji keberadaan fenol dalam ekstrak menggunakan larutan $FeCl_3$.
7. Uji Kadar Fenolik Total: Menggunakan metode folin ciocalteu dengan asam galat sebagai pembanding.

8. Optimasi Pembuatan Fitosom dengan Metode Hidrasi Lapis Tipis: Mengoptimalkan konsentrasi fosfolipid, kecepatan rotavapor, dan suhu untuk pembuatan fitosom.
9. Pembuatan Fitosom: Menimbang ekstrak biji buah *Brucea javanica* dan fosfolipid, melarutkannya, menguapkan pelarut, dan melakukan proses hidrasi selama 24 jam.
10. Proses Hidrasi: Menambahkan air ke dalam labu alas bulat yang berisi fitosom dan melakukan rotavapor pada suhu dan kecepatan yang telah ditentukan.

Tabel Variasi perbandingan berat antara ekstrak biji *Brucea javanica* dan fosfolipid (Indalifiany *et al.*, 2022)
(Perhitungan terlampir).

Formula	Ekstrak Biji Buah <i>Brucea javanica</i>	Fosfolipid
A	1	1
B	1	2
C	1	3
D	2	1
E	3	1

a. Evaluasi Fitosom

1. Uji Efisiensi Penjerapan:

Uji ini dilakukan untuk menentukan seberapa efisien fitosom menyerap senyawa fenolik. Metode yang digunakan adalah spektrofotometri UV-Vis. Prosesnya melibatkan pengentrifugasi suspensi fitosom pada kecepatan 14.000 rpm selama 1 jam. Supernatan (larutan yang tersisa setelah pengentrifugasi) diambil sebanyak 1 mL dan diencerkan dengan aquadest sebanyak 10 mL. Kemudian, serapan senyawa fenolik pada panjang gelombang maksimum diukur. Efisiensi

penjerapan dihitung menggunakan persamaan $\%EE = ((T-S))/T \times 100\%$, di mana T adalah jumlah total senyawa fenolik dalam kompleks fitofosfolipid yang diambil, S adalah jumlah senyawa fenolik dalam supernatan, dan T-S adalah jumlah senyawa fenolik yang terperangkap.

$$\%EE = \frac{(T-S)}{T} \times 100\% \dots \dots \dots (3.3)$$

Keterangan :

T : Jumlah total senyawa fenolik yang ada dalam jumlah kompleks fitofosfolipid yang diambil

S :Jumlah senyawa fenolik dalam supernatan

T-S :Jumlah senyawa fenolik yang terperangkap

2. Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas:

Uji ini bertujuan untuk mengukur ukuran partikel dan indeks polidispersitas pada vesikel fitosom. Alat yang digunakan adalah Particle Size Analyzer. Pada uji ini, 1 mL sampel fitosom dicampur dengan 9 mL aquadest, kemudian dimasukkan ke dalam flow cell alat. Setelah alat diaktifkan dan menu DLS & PALS (Simultaneous) dipilih, alat akan mengukur sampel selama 9 menit. Hasil yang didapatkan adalah nilai ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Indeks polidispersitas yang baik terletak pada rentang 0-0,5 atau sekecil mungkin, sedangkan ukuran partikel yang optimal berada dalam rentang 10-700 nm.

3. Uji Morfologi Vesikel:

Uji ini dilakukan untuk melihat bentuk vesikel fitosom menggunakan TEM (Transmission Electron Microscope). Pada uji ini, suspensi fitosom sebanyak 1 mL dilarutkan dalam 1 mL aquadest, kemudian diaduk menggunakan vortex selama 1 menit. Kemudian, sebanyak 5 µl sampel dipipetkan pada kisi berlapis karbon tembaga dan ditambahkan

2 tetes uranil asetat (UA). Sampel kemudian diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran antara 10 hingga 100.000 kali pada 200 kV. Fitosom biasanya digolongkan sebagai Large Unilamellar Vesicle (LUV) dengan ukuran vesikel dalam rentang 100-3.000 nm.

4. Uji Kompleks Fitosom yang Telah Terbentuk:

Uji ini menggunakan instrument FTIR (Fourier Transform Infrared) untuk menganalisis spektrum FTIR. Prosesnya melibatkan pembuatan sampel formulasi kering dengan mengeringkan suspensi menggunakan oven. Sampel kemudian dicampur dengan kristal KBr dalam perbandingan 1:100 dan dibentuk menjadi pelet. Setiap disk KBr kemudian dipindai untuk setiap sampel dalam rentang bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Spektrum IR dari fosfolipid, ekstrak *Brucea javanica* murni, campuran fisik fosfolipid dan ekstrak *Brucea javanica*, serta fitosom *Brucea javanica* dianalisis sebagai pembanding.

HASIL

Simplisia Biji Buah *Brucea Javanica*

Buah *Brucea javanica* segar yang telah dipanen sebanyak 2 kg dicuci bersih kemudian dipisahkan antara daging buah dan bijinya. Biji *Brucea javanica* dikering anginkan selama 3 hari dan dihasilkan simplisia biji *Brucea javanica* sebanyak 220,310 gram. Selanjutnya biji *Brucea javanica* tersebut diblender untuk memperkecil ukuran agar memperluas area kontak antara simplisia dengan pelarut (Candra *et al.*, 2021) setelah diblender didapatkan serbuk biji sebanyak 217,224 gram.

Ekstraksi Biji Buah *Brucea Javanica*

Simplisia biji buah *Brucea javanica* yang telah terkumpul sebanyak 217.224 gram selanjutnya diekstraksi dengan metode sonikasi menggunakan pelarut etanol 96% perbandingan 2:5 dengan pengulangan 2 kali selama 35 menit. Metode sonikasi dipilih karena metode tersebut menggunakan suhu rendah yaitu 35 °C sehingga aman untuk senyawa termolabil seperti fenolik yang terkandung dalam biji *Brucea javanica* (Julianto, 2019). Pemilihan pelarut etanol

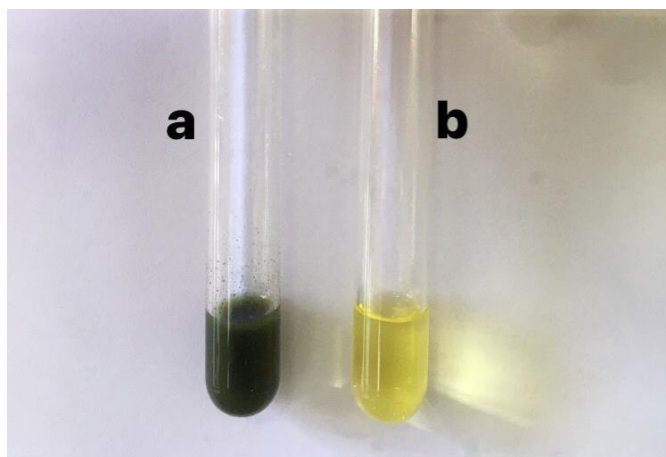
96% pada proses ekstraksi dikarenakan pelarut tersebut pelarut polar sehingga cocok untuk mengekstrak senyawa non polar seperti fenolik (Candra *et al.*, 2021).



Ekstrak kental yang telah dikumpulkan sebanyak 12,324 gram disimpan pada wadah kaca tertutup rapat di dalam kulkas pada suhu di bawah 10 °C. Persentase rendemen yang diperoleh yakni 5,529%. Hasil persentase rendemen yang didapatkan menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan metode soxhletasi yang dilakukan oleh Risnadewi *et al* (2021) sebesar 3,62% dan diperkuat hasil rendemen ekstraksi biji jeruk sambal dengan metode maserasi pada penelitian Nurhaliza *et al* (2022) sebesar 3,838%.

Skrining Fenolik

Hasil skrining fenolik pada ekstrak biji *Brucea javanica* positif mengandung senyawa fenol yang ditandai dengan perubahan warna menjadi hijau kehitaman setelah ditambahkan reagen FeCl_3 seperti pada gambar :



Hasil skrining fenolik sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Ifora (2022) dan Almira (2021) dengan menggunakan sampel yang sama yakni biji *Brucea javanica* dan pelarut etanol 96% dengan hasil positif mengandung fenolik.

Uji Kadar Fenolik Total

Penetapan kadar fenolik total dilakukan dengan pengulangan atau replikasi sebanyak 3 kali dengan konsentrasi 300 ppm. Pengukuran absorbansi dilakukan dengan panjang gelombang maksimum sesuai dengan *operating time* yang telah diperoleh. Hasil pengukuran diperoleh kadar fenolik sebesar 114,697 mg GAE/g. Hasil yang didapatkan sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Simamora et al (2019)

Sampel	Kadar Fenolik Total (mg GAE/g Sampel)
1	112,883
2	115,603
3	115,603
Rata-rata \pm SD	114,697 \pm 1,282

Formulasi Fitosom

Optimasi konsentrasi fosfolipid dilakukan dengan variasi konsentrasi 0,5%, 1%, 1,5%, dan 2%. Pembentukan lapis tipis untuk masing-masing variasi dilakukan pada kecepatan 60 rpm dan suhu 45 °C. Dari seluruh konsentrasi didapatkan konsentrasi 1,5% dan 2% membentuk lapisan yang homogen, dipilih konsentrasi 1,5% dimana pada konsentrasi tersebut lapis tipis yang terbentuk tidak tebal seperti konsentrasi 2%

Tabel 4.2 Optimasi Konsentrasi Fosfolipid

Fosfolipid (%)	Keterangan
0,5	Banyak lubang dan tidak homogen
1	Sedikit berlubang dan tidak homogen Terbentuk lapis tipis yang homogen
1,5	dan tidak berlubang
2	Tidak berlubang dan homogen tetapi sedikit tebal

Setelah proses optimasi konsentrasi, dilanjutkan dengan optimasi kecepatan rotavapor. Beberapa kecepatan rotavapor yang diuji antara lain 20 rpm, 30 rpm, 45 rpm, 60 rpm, 90 rpm, dan 120 rpm dan suhu 45 °C

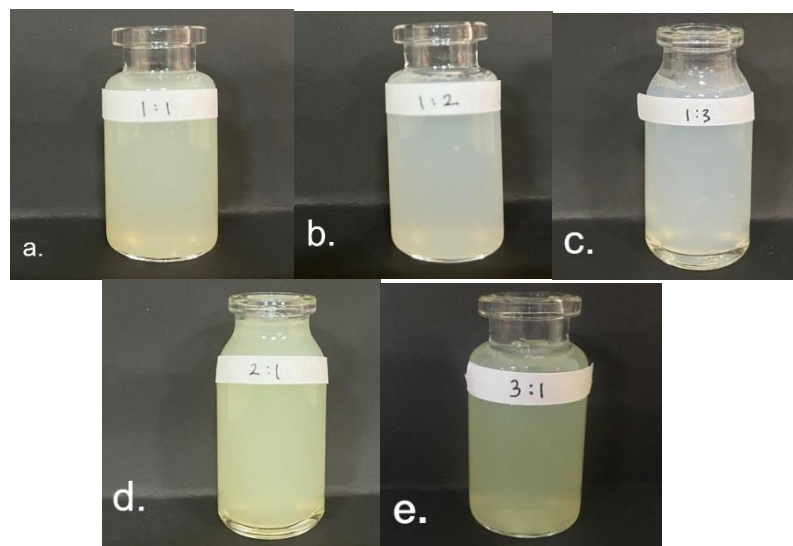
rpm	Keterangan
20	Tidak terbentuk lapisan yang homogen dan berlubang
30	Terbentuk lapisan tipis dan lubang yang sangat kecil
45	Terbentuk lapis tipis dan berlubang sedikit besar
60	Tidak terbentuk lapis tipis yang homogen dan berlubang
90	Tidak terbentuk lapis tipis yang homogen dan berlubang
120	Tidak terbentuk lapisan yang homogen dan berlubang

Jika kecepatan *rotary evaporator* meningkat, maka putarannya juga meningkat, sehingga menghasilkan gaya sentrifugal yang lebih tinggi pada fosfolipid dalam labu alas bulat. Akibatnya, cairan dalam labu akan berputar dengan kekuatan yang tinggi akan menghambat pembentukan lapisan tipis fosfolipid yang homogen. Setelah proses optimasi konsentrasi dan kecepatan

rotary evaporator, dilanjutkan dengan optimasi suhu penguapan pada rotavapor. Beberapa suhu rotavapor yang diuji antara lain 30 °C, 45 °C, 50 °C, dan 60 °C

Suhu (°C)	Keterangan
30	Tidak terbentuk lapis tipis dan berlubang
45	Terbentuk lapis tipis lubang mengecil
50	Terbentuk lapis tipis tidak berlubang
60	Terbentuk lapis tipis dan berlubang

Optimasi suhu pada proses pembuatan fitosom didapatkan pada suhu 50°C sebagai kondisi yang paling baik. terbentuknya lapis tipis yang homogen pada suhu tersebut dikarenakan kedekatan dengan titik gelasi fosfolipid yaitu 44°C (Sutisna, 2022). Setelah didapatkan proses dan konsentrasi yang optimum selanjutnya dibuat fitosom dengan variasi perbandingan (1:1, 1:2, 1:3, 2:1, dan 3:1).



Gambar Suspensi fitosom berbagai variasi konsentrasi,
 (a)formula 1:1, (b)formula 1:2, (c)formula 1:3, (d)formula 2:1,
 (e)formula 3:1

Evaluasi Fitosom

Formula dengan perbandingan 2:1 dan 3:1 menunjukkan efisiensi penyerapan yang tinggi dan berada dalam rentang penerimaan yang ditetapkan, yaitu antara 80-100% (Indalifiyani, 2022). Tingginya nilai efisiensi penyerapan pada fitosom dikarenakan oleh kemampuan fitokonstituen untuk berinteraksi baik dengan lapisan dalam maupun lapisan luar vesikel. Fitosom menggunakan sistem vesikel yang terdiri dari membran lipid bilayer, di mana komponen polar dari fosfolipid membentuk lapisan di sekitar bagian dalam dan luar vesikel.

Formula	Perbandingan (Ekstrak:Fosfolipid)	%Efisiensi Penyerapan
1	1:1	87,890 ± 0,144
2	1:2	85,860 ± 0,694
3	1:3	80,967 ± 1,310
4	2:1	94,006 ± 0,124
5	3:1	96,413 ± 0,012

Setelah dilakukan pengukuran efisiensi penyerapan dan diperoleh konsentrasi dengan nilai efisiensi penyerapan yang paling baik dilanjutkan dengan mengkarakterisasi fitosom berdasarkan ukuran partikel dan indeks polidispersitasnya.

Formula	Ukuran partikel (nm)	Indeks Polidispersitas
3:1	695,7	0,607

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan bahwa fitosom dengan perbandingan 3:1 memiliki ukuran vesikel 695,7 dimana vesikel dengan nilai tersebut termasuk dalam kategori vesikel LUV (*Large Unilamellar Vesicles*). Nilai indeks polidispersitas yang diperoleh pada fitosom ekstrak etanol *Brucea javanica* adalah sebesar 0,607. Nilai ini mengindikasikan bahwa fitosom memiliki

distribusi ukuran partikel yang seragam, distribusi ukuran partikel yang optimal berada dalam rentang 0,01-0,7

Hasil evaluasi bentuk morfologi yang diamati melalui *Transmission Electron Microscope* (TEM) diperoleh bentuk fitosom biji buah *Brucea javanica* memiliki bentuk sferis dengan ukuran partikel kurang dari 1000 nm. Jika dilihat dari hasil evaluasi *Particel Size Analyzer* ukuran vesikel fitosom biji buah *Brucea javanica* adalah 695,7 nm. Bentuk sferis merupakan salah satu ciri bahwa sistem vesikel telah berhasil terbentuk. Struktur sferis berperan dalam penyerapan dan penghantaran komponen fitokonstituen ke tempat aksinya (Choudhury et al, 2014)

Tujuan dari karakterisasi dengan menggunakan FTIR adalah untuk melihat interaksi antara ekstrak dengan fosfolipid. Terjadi penurunan intensitas pada bilangan gelombang antara 3400 cm^{-1} dan 3500 cm^{-1} pada fitosom dibandingkan dengan ekstrak, dan fosfolipid. Spektrum dari ekstrak *Brucea javanica* menunjukkan adanya puncak karakteristik pada 3370 cm^{-1} (gugus N-H, amine), 2927 cm^{-1} (gugus O-H, carboxylic acid), 1728 cm^{-1} (gugus C=O, arylketone). Pada spektrum fosfolipid. menunjukkan beberapa puncak karakteristik pada 3643 cm^{-1} (gugus O-H, alkohol), 2923 cm^{-1} (gugus C-H, alkaline), 1734 cm^{-1} (gugus C=O, aldehyd), 1462 cm^{-1} (gugus C=C, aromatic). Sedangkan pada spektrum fitosom menunjukkan beberapa puncak karakteristik pada 3381 cm^{-1} (gugus O-H, alkohol), 1640 cm^{-1} (C=C, alkene) dan terdapat beberapa bilangan gelombang yang hilang dibandingkan pada ekstrak dan fosfolipid yaitu pada bilangan gelombang $2900\text{ cm}^{-1} - 2009\text{ cm}^{-1}$ (gugus C-H, alkana). Dengan demikian dapat dipastikan bahwa fitosom telah berhasil terbentuk

SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak biji buah *Brucea javanica* dapat diformulasikan sebagai fitosom dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis

2. Hasil karakterisasi fitosom *Brucea javanica* memiliki karakteristik yang paling optimal dengan nilai efisiensi penjerapan 96,413%, ukuran vesikel 695 nm, nilai indeks polidispersitas 0,607 terbentuk kompleks antara fosfolipid dan fitokonstituen serta fitosom yang dihasilkan memiliki bentuk morfologi sferis.

B. SARAN

1. Setelah dilakukan formulasi fitosom ekstrak biji buah *Brucea javanica* maka saran peneliti adalah perlu dilakukan uji stabilitas lama penyimpanan suspensi fitosom ekstrak biji buah *Brucea javanica*.
2. Dapat dilakukan pengecilan ukuran partikel dengan sonikasi probe pada suspensi fitosom agar nilai indeks polidispersitas yang diperoleh lebih kecil sehingga distribusi partikel lebih seragam
3. Dapat dilanjutkan untuk diformulasikan kedalam bentuk sediaan farmasi dan diuji aktivitasnya secara *in-vitro* dan *in-vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ablat A, Mohamad J, Awang K, Shilpi Ja, Arya A. (2014). Evaluation Of Antidiabetic And Antioxidant Properties Of *Brucea Javanica* Seed. *The Scientific World Journal*, 1(1), 8.
- Adiyatama, Dian (2019). Formulasi dan Karakterisasi Liposom Fenitoin Menggunakan Metode Hidrasi Lapis Tipis dengan Pengaruh Variasi Konsentrasi Kolesterol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 11(2) : 21-27
- Alfiani, Riza, Hari Susansi. (2012). Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Metanol Kelopak Bunga Rosella Merah (*Hibiscus Sabdariffa* Linn) Dengan Variasi Tempat Tumbuh Secara Spektrofotometri. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 2(1),73-80.
- Akib, N. I., Hendra, N. S., Eka, A., Putri, P., Indradewi, F., Nafisah, A., Adjeng, T., & Mahmudah, R. (2021). Preparasi Fitosom Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L .) Sebagai Antioksidan Preparation Of Phytosome Of Kersen Leaves (*Muntingia Calabura* L .) Ethanol Exrtact As Antioxidant Alat Dan Bahan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis* 7(3), 393–404.
- Almira, Diva. (2021). Formulasi Dan Evaluasi Emulgel Antiinflamasi Ekstrak Etanol Biji Buah Makasar (*Brucea javanica* (L.) merr). *Jurnal Pijar MIPA*, 16(5), 595-599
- Anwar E And Farhana N. (2018). Evaluation, Formulation And Arabic, Of Phytosome-Loaded Maltodextrin-Gum Sinensis, Microsphere System For Delivery Of Camellia. *Journal Of Young Pharmacists*, 10(2), 17-20.
- Amalia, A., Elfiyani, R., & Chenia, A. (2021). Peningkatan Laju Difusi Alisin Dalam Sistem Fitosom Ekstrak Bawang Putih (*Enhancement Of Allicin Diff Usion Rate In The Garlic Extract Phytosome System*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 4(1), 1–8.
- Amini, A., Hamdin, C. D., Muliasari, H., & Subaidah, W. A. (2020). EfektivitasFormula Krim Tabir Surya Berbahan Aktif Ekstrak Etanol Biji Wali (*Brucea javanica* L. Merr), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 10(1), 56.
- Apriliani, R., Darusman, F., & Fakhri, T. M.(2021) Kajian Pustaka Sistem Penghantaran Fitosom untuk Senyawa Antioksidan dari Bahan Alam. *Prosiding Farmasi*. 1(1) : 2460-6472

- Aryal, S., Baniya, Manoj, K., Danekhu, K., Kunwar, P., Gurung, R., Koirola, N., (2021) Total Phenolic Content, Flavonoid Content and Antioxidant Potential of Wild Vegetables from Western Nepal. *JournalPubmed*. Vol 8(4).
- Candra, Lalu Mulyawan Mustika Candra, Yayuk Andayani dan Dyke Gita Wirasisya. (2021). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kandungan Fenolik Total Dan Flavonoid Total Buncis (*Phaseolus vulgaris L.*). *Jurnal Pijar MIPA*, 16(3), 397-405.
- 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.
- Dalimartha, Setiawan. (2000). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jakarta: Trubus Agriwidya
- Darusman. (2016). *Domestika Buah Merah*. Bogor: Penerbit IPB Press.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi Pertama*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V Jilid II*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewata, I. P., Wipradyadewi, P. A. S., dan Widarta, I. W. R. (2017). Pengaruh Suhu dan Lama Penyeduhan Terhadap Aktivitas Antioksidan dan Sifat Sensoris The Herbal Daun Alpukat (*Persea americana Mill*). *Jurnal ITEPA*, 6 (2), 30 -39
- Fauziyah, S., Sutisna, Z. D., & Chaerunisaa, A. Y. (2022). Review : Formulasi Dan Karakterisasi Fitosom- Ekstrak Hidrofilik & Hidrofobik : Metode Hidrasi Lapis Tipis Dan Penguapan Pelarut Review : Formulation And Characterization Phytosome-Extract Hydrophylic & Hydrophobic : Thin Layer Hydration & Solvent Evapora. *Journal Pharm Sci* 7(2), 381–394.
- Farooq SA, Saini V, Singh R, Kaur K. 2013. Application of novel drug delivery system in the pharmacotherapy of hyperlipidemia. *J Chem Pharm Sci*. 1(1) : 323-328
- Febriyanti AP, Sulistiyan P. (2018). Karakterisasi Fitosom Ekstrak Pegagan (*Centela Asiatica*). *JF FIK UINAM* Vol.6 No.1 2018

- Gandhi, Arijit, Avik Dutta, Avijit Pal, Paromita Bakshi. (2012). Recent Trend Of Phytosomes For Delivering Herbal Extract With Improved Bioavailability. *Journal Of Pharmacognosy And Phytochemistry, Journal Pharm Sci.* 1(4): 8192.
- Guyton AC, Hall JE, 2014. *Guyton dan Hall buku ajar fisiologi kedokteran edisi kedua belas*. Singapore : Elsevier Saunders.
- Harborne, J. B. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Terbitan Kedua*. Penerbit ITB, Bandung
- 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
- Hasni KU, Lubees ZIZ, Mohamad J, Varman M. (2017). Brucea javanica seeds assource of potential natural antioxidants to improve biodisel thermal and oxidative stability. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 13(3), 209-212.
- Helmi, C. P (2019). Aktivitas Buah Makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr.) sebagai Antikanker. *Jurnal Agromedicine* 2(2):113-117.
- Ifora, I., Kardela, W. 2019. Uji Aktivitas Antikolesterol Ekstrak Etanol Buah Malur (*Brucea Javanica* (L.) Merr) Terhadap Mencit Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *Jurnal Farmasi Higea*, 11(1): 1-10.
- Ifora, Ifora1., Rahmad, Abdillah., Ridum, Shyntia. (2022). Anti-Inflammatory Potential of Brucea javanica Fruit. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 12(5-S):163-167
- Indalifiany, A., Bafadal, M., Wibawa, A., Yodha, M., Andryani, R., Ode, L., Fitrawan, M., & Munasari, D. (2022). Formulasi Dan Karakterisasi Ekstrak Etanol Wualae (*Etilingera Elatior*) Dalam Sistem Penghantaran Vesikuler Fitofosfolipid Novel Of Drug Delivery System Dimana. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 8(1), 177-180.
- Jackson, S. N., Wang, H. Y. J. and Woods, A. S. (2015). 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.
- Jacob, Jois Moriani, Yanse Yanne Rumlaklak. (2020). Identifikasi Metabolit Sekunder *Brucea Javanica* (L) merr Di Pulau Timor Melalui Uji

Fitokimia. *Jurnal Kajian Veteriner*, 8(1), 48.

Julianto, Tatang Shabur. (2019). *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.

