



KAJIAN PENGARUH PENGEMBANGAN SISTEM FITOSOM TERHADAP AKTIVITAS AGEN SITOTOKSIK HERBAL

Sani Ega Priani

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Bandung

Info Article

Submitted :

29 November 2022

Revised :

6 Januari 2023

Accepted :

26 Januari 2023

Corresponding Author :

Sani Ega Priani

Email :

egapriani@gmail.com

ABSTRAK

Prevalensi dan morbiditas penyakit kanker terus meningkat. Pencarian agen sitotoksik baru terus dilakukan termasuk yang berasal dari bahan alam. Pengembangan sistem penghantaran untuk meningkatkan aktivitas sitotoksik banyak dilakukan seperti dengan pembentukan fitosom, salah satu sistem nanovesikular. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji formulasi fitosom mengandung bahan-bahan herbal dengan aktivitas sitotoksik juga mengetahui pengaruh pengembangan sistem fitosom terhadap aktivitas sitotoksik dari senyawa bahan alam tersebut. Penelitian dilakukan dengan melakukan kajian literatur dari artikel yang berasal dari database bereputasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sesuai tujuan penelitian. Dari hasil kajian diketahui bahwa sistem fitosom sudah banyak dikembangkan untuk penghantaran agen sitotoksik herbal seperti pada ekstrak aloe vera, celastrol, curcumin, curcuminoid, diosgenin, icariin, genistein, lycopene, mytomicin, propolis, silibinin, sinigrin, dan thymoquinone. Fitosom diformulasikan dengan menggunakan fosfatidilkolin pada perbandingan fitokonstituen: fosfolipid yakni 1:(1-3), dengan atau tanpa penambahan kolesterol. Pengembangan sediaan fitosom terbukti mampu meningkatkan aktivitas sitotoksik bahan herbal baik berdasarkan pengujian in-vitro atau in-vivo. Pada pengujian in-vitro peningkatan aktivitas ditandai dengan penurunan nilai IC_{50} dengan tingkat penurunan yang bervariasi dalam rentang 1,7-11 kalinya. Ukuran partikel yang lebih kecil dengan struktur fosfolipid bilayer diketahui menjadi penyebab utama terjadinya peningkatan aktivitas tersebut. Dari hasil kajian disimpulkan bahwa sistem fitosom potensial untuk mampu meningkatkan aktivitas sitotoksik senyawa herbal.

Kata kunci: Fitosom, sitotoksik, herbal

Access this article



ABSTRACT

The prevalence and morbidity of cancer are continuously growing in the world. Many studies were conducted to develop cytotoxic agents, including from natural resources. The development of delivery systems to increase cytotoxic activity must be carried out, such as with the formation of phytosomes system, one of the nanovesicular systems. This study aimed to examine the formulation of phytosomes containing herbal cytotoxic agents and determine the effect of phytosome system on cytotoxicity. The study was performed by systematic literature review using selected articles from reputable

databases that meet the inclusion and exclusion criteria. The result showed that the phytosomes system had been developed to deliver various herbal cytotoxic agents such as aloe vera extract, celastrol, curcumin, curcuminoid, diosgenin, icariin, genistein, lycopene, mitomycin, propolis, silibinin, sinigrin, and thymoquinone. Phytosomes were prepared using phosphatidylcholine in the ratio of phytoconstituent: phospholipid is 1:(1-3), with or without the addition of cholesterol. The phytosomes system was proven could increase the cytotoxic activity of herbal compounds based on in-vitro and in-vivo testings. The increase of in-vitro cytotoxicity was indicated by a decrease in the IC₅₀ value in the range of 1.7-11 times. Smaller particle size with a phospholipid bilayer structure is the primary cause of the increase in cytotoxicity. From the results of the study, it was concluded that the phytosomes system potential to increase the cytotoxic activity of herbal compounds.

Keywords: Phytosome, cytotoxic, herbal

1. PENDAHULUAN

Kanker adalah suatu kondisi penyakit dimana terjadi pertumbuhan sel tubuh yang tidak terkendali yang kemudian dapat menyebar ke bagian lainnya (Sarkar et al., 2013). Angka kejadian dan kematian akibat kanker terus meningkat baik di Indonesia ataupun di dunia (Bray et al., 2018). Berdasarkan laporan WHO tahun 2019, kanker merupakan penyebab kematian pertama atau kedua untuk usia <70 tahun di 112 negara di dunia. Total kejadian kanker pada tahun 2020 diperkirakan sekitar 19.292.789 kasus di dunia dan 396.914 kasus di Indonesia. Jenis kanker dengan insiden tertinggi di dunia adalah kanker payudara (Sung et al., 2021)

Terapi kanker umumnya dilakukan dengan pembedahan, kemoterapi, dan radiasi. Kemoterapi adalah pemberian agen sitotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan membunuh sel kanker. Saat ini terus dikembangkan agen sitotoksik baik berupa senyawa kimia sintesis ataupun yang berasal dari bahan alam. Sistem penghantaran dari agen sitotoksik tersebut sangat penting untuk

menentukan keberhasilan terapi kanker. Penghantaran obat berbasis nanomedicine atau nanoteknologi diketahui efektif untuk pengobatan kanker karena dapat menghambat sel kanker dengan lebih baik dibandingkan dengan obat tanpa modifikasi (Tran et al., 2017). Salah satu produk nanoteknologi yang banyak dikembangkan berbentuk sistem nanovesikular (Kurakula et al., 2021). Sistem nanovesikular berupa suatu inti hidrofil yang dikelilingi oleh struktur lipid bilayer. Sistem nanovesikular yang umum diterapkan untuk senyawa bahan alam adalah fitosom (Azeez et al., 2018). Fitosom merupakan suatu sistem penghantaran obat berbentuk kompleks antara senyawa aktif bahan alam yang bersifat hidrofilik dengan molekul fosfolipid. Fosfolipid yang umum digunakan adalah fosfatidilkolin, dimana kolin pada bagian kepala bersifat polar, sedangkan dua gugus asil (asam lemak) bagian ekor bersifat non polar (Ramadon & Mun'im, 2016). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sistem penghantaran obat dalam bentuk fitosom dapat meningkatkan aktivitas farmakologi

dari senyawa bahan alam, berkaitan kemampuannya untuk meningkatkan permeasi menembus membran biologis (Babazadeh et al., 2017). Sebagai contoh sistem fitosom telah diaplikasikan untuk menghantarkan lycopene untuk pengobatan kanker prostat dan diketahui bahwa formulasi fitosom secara signifikan mampu meningkatkan aktivitas sitotoksik dari senyawa tersebut. (Permana et al., 202

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana formulasi fitosom untuk menghantarkan agen sitotoksik herbal dan bagaimana pengaruh formulasi fitosom terhadap aktivitas sitotoksiknya. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji formulasi fitosom mengandung bahan-bahan herbal dengan aktivitas sitotoksik juga mengetahui pengaruh pengembangan sistem fitosom terhadap aktivitas sitotoksik dari senyawa bahan alam tersebut. Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi mengenai alternatif pengembangan agen sitotoksik herbal untuk meningkatkan efektifitas dengan menggunakan sistem fitosom.

2. METODE PENELITIAN

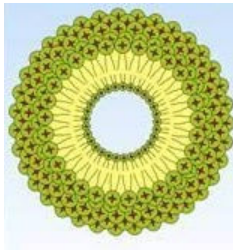
Proses kajian dilakukan melalui tahapan pencarian artikel, seleksi, penentuan artikel, dan ekstraksi data. Proses pencarian artikel dilakukan pada database bereputasi yakni pubmed, science direct, taylor and francis, dan sage publication. Sebagai kata kunci pencarian adalah 'phytosome', 'cancer', 'cytotoxic'. Total artikel yang diperoleh dari ke-4 laman pencarian tersebut adalah 317 artikel dengan rincian pubmed (16 artikel), science direct (195 artikel), taylor and francis (100 artikel), sage publication (6

artikel) . Proses seleksi dilakukan berdasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk kriteria inklusinya adalah artikel penelitian tentang formulasi fitosom mengandung agen sitotoksik yang terbit pada 10 tahun terakhir. Sedangkan untuk kriteria eksklusinya adalah artikel berbentuk review dan artikel fitosom mengandung agen sitotoksik tanpa uji aktivitas in vitro/in vivo. Jumlah artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 11 artikel. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selanjutnya dilakukan ekstraksi data berkaitan dengan formulasi, metode pembuatan, karakterisasi fitosom, dan hasil uji aktivitas sitotoksik baik in vitro/in vivo dibandingkan dengan senyawa murninya.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan sistem penghantaran obat sangat penting dilakukan untuk menjamin stabilitas bahan aktif dan efektifitas terapi. Salah satu sistem penghantaran untuk agen sitotoksik adalah sistem nanovesikular. Pada sistem ini, terbentuk suatu sistem lipid bilayer pada skala nanometer yang membuatnya memiliki karakteristik seperti membran sel untuk mempermudah proses permeasi obat (Grimaldi et al., 2016). Nanovesikular sistem yang banyak dikembangkan untuk penghantaran bahan aktif herbal disebut dengan fitosom. Fitosom atau *phytosome* berasal dari kata *phyto* yang berarti tanaman dan *some* yang artinya menyerupai sel (*cell like*), yang menunjukkan terbentuknya kompleks fitokonstituen dalam suatu sistem lipid bilayer yang membuatnya menyerupai sel (Sindhumol et al., 2010). Kompleks tersebut terbentuk melalui ikatan hidrogen yang dapat meningkatkan stabilitas dan absorpsi fitokonstituen

sehingga meningkatkan bioavailabilitas dan keberhasilan terapi (gambar 1). Fitosom sudah banyak diaplikasikan untuk berbagai tujuan terapi salah satunya untuk efek antikanker atau sitotoksik.



Gambar 1. Struktur Fitosom (Singh et al., 2016)

Pada **Tabel 1**, dipaparkan daftar bahan aktif yang sudah dikembangkan menjadi sediaan fitosom untuk efek sitotoksik beserta dengan keterangan formula, metode pembuatan, dan karakteristik fitosom yang dihasilkan. Dari **Tabel 1** terlihat sudah banyak bahan alam yang dikembangkan dalam bentuk sediaan fitosom sitotoksik, baik yang berupa ekstrak seperti aloe vera, ataupun yang sudah dalam bentuk isolat seperti celastrol, curcuminoid, diosgenin, icariin, lycopene, mitomicyn, propolis, silibinin, sinigrin, dan thymoquinone. Formulasi fitosom untuk semua bahan tersebut menggunakan fosfatidilkolin sebagai bahan utamanya dengan perbandingan yang beragam. Pada pengembangan fitosom ekstrak aloe vera, diosgenin, icariin, dan sinigrin digunakan perbandingan pada 1:1 (Murugesan et al., 2020). Berdasarkan beberapa pustaka diketahui bahwa perbandingan 1:1 yang paling umum digunakan dan mampu menghasilkan fitosom dengan karakteristik yang baik (Xu et al., 2019). Perbandingan ini menggambarkan tiap 1 molekul fitokonstituen akan diikat oleh 1 molekul fosfolipid. Akan tetapi, beberapa fitosom lainnya mendapatkan hasil

optimum pada perbandingan berbeda, seperti curcuminoid pada perbandingan 1:2 serta celastrol dan mytomicin pada perbandingan 1:3. Bisa dikatakan bahwa karakteristik dari bahan aktif berpengaruh pada perbandingan antara fitokonstituen dan fosfolipid optimum sehingga optimasi untuk menentukan perbandingan terbaik tetap perlu dilakukan. Secara umum bisa dikatakan bahwa perbandingan antara fitokonstituen dan fosfolipid yang dapat digunakan pada rentang 1: (1-3). Selain penggunaan fosfatidilkolin beberapa formula menambahkan kolesterol dalam pembuatan fitosom seperti pada celastrol, lycopene, propolis, dan silibinin. Penambahan kolesterol dalam sistem fitosom, tidak berpengaruh signifikan terhadap karakteristik fitosom dalam hal rata-rata dan distribusi ukuran partikel. Penambahan diketahui berpengaruh pada peningkatan stabilitas sistem selama proses penyimpanan. (Rasaie et al., 2014)

Metode paling banyak digunakan untuk mengembangkan fitosom adalah metode *solvent evaporation* yang dikombinasi dengan *thin layer hydration*. Secara prinsip pembuatan fitosom dilakukan dengan mencampurkan fitokonstituen dan fosfatidilkolin menggunakan pelarut tertentu dengan bantuan pemanasan, dan selanjutnya pelarut diuapkan sampai terbentuk lapisan tipis, dan kemudian dihidrasi kembali. Metode ini banyak digunakan dan terbukti bisa menghasilkan fitosom dengan karakteristik yang baik (Maryana et al., 2016). Untuk fitosom icariin dan thymoquinone digunakan metode lain yakni antisolvent presipitation, dimana fitokonstituen dan fosfatidilkolin direfluks dalam suatu pelarut, kemudian ditambahkan pelarut kedua yang bisa menyebabkan presipitasi. Bila dilihat dari

hasilnya, metode ini juga bisa menghasilkan fitosom yang baik. (Kumar et al., 2020)

Pada **Tabel 1** juga memperlihatkan karakteristik dari fitosom yang dihasilkan, yang umumnya dilihat dari parameter ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI), zeta potensial, dan % *entrapment efficiency*. Namun tidak semua penelitian melakukan karakterisasi lengkap untuk semua parameter. Dari hasil yang diperoleh diketahui bahwa secara umum fitosom memiliki ukuran partikel pada rentang <200 nm. Kecuali untuk fitosom ekstrak aloe vera yang memiliki ukuran partikel 2492 nm, yang mungkin berkaitan dengan bentuk zat aktif masih berupa ekstrak ataupun formula/metode pembuatan yang kurang optimum. Ukuran partikel fitosom dari ekstrak aloe vera masih memenuhi persyaratan karena ukuran fitosom disebutkan bisa berada pada rentang 50 nm sampai puluhan μm

(Sivapriya et al., 2018). Namun ukuran partikel yang lebih kecil menjadi penting karena nantinya bisa berpengaruh terhadap permeabilitas dan bioavailabilitas. Untuk nilai PDI semua sistem fitosom memenuhi persyaratan karena nilainya <0,5 yang menunjukkan distribusi ukuran partikel yang relatif homogen. Nilai potensial zeta yang ideal untuk fitosom adalah $>\pm 20$ nm, sehingga memiliki potensial permukaan yang cukup untuk mencegah penggabungan partikel. Bila dilihat dari **Tabel 1**, hanya beberapa bahan yang memenuhi persyaratan tersebut, sebagian lainnya masih belum memenuhi persyaratan sehingga masih perlu dilakukan uji lain untuk menjamin stabilitas penyimpanannya (Anwar & Farhana, 2018). Dari **Tabel 1** belum dapat disimpulkan pengaruh penambahan kolesterol terhadap karakteristik fitosom yang dihasilkan. Penambahan kolesterol diketahui lebih berpengaruh pada stabilitas selama penyimpanan.

Tabel 1. Bahan Alam Sitotoksik yang Dikembangkan Dalam Bentuk Fitosom

Nama Bahan	Penyalut (rasio*)	Metode	Karakteristik	Pustaka
Ekstrak aloe vera	Fosfatidilkolin (1:1)	<i>Solvent evaporation/thin layer hidration</i>	UP : 2492 nm PDI : 0,34 PZ : -14 mV	(Murugesan et al., 2020)
Celastrol	Fosfatidilkolin (1:3), ditambah kolesterol	<i>Solvent evaporation</i>	UP:178,4 \pm 7.07nm PDI :0.2 \pm 0.09 PZ: -38.7 \pm 3.61 mV	(Freag et al., 2018)
Curcuminoid	<i>Phosphatidylcholine hydrogenated</i> (1:2)	<i>Solvent evaporation/thin layer hidration</i>	UP : 180 nm PDI : 0,2 ZP : -6,19 mV	(Van Long et al., 2019)
Diosgenin	Lesitin (1:1)	<i>Solvent evaporation/thin layer hidration</i>	UP : 66,3 \pm 0,3 nm PDI: 0,268 \pm 0,001 ZP : -6,4 \pm 1,9 mV	(Xu et al., 2019)
Icariin	<i>Phosphatidylcholine hydrogenated</i> (1 : 1,07)	<i>Antisolvent precipitation</i>	UP : 104 nm ZP : -5,6 mV	(Alhakamy, Fahmy, et al., 2020)
Lycopene	Fosfatidilkolin dan kolesterol	<i>Solvent evaporation</i>	UP : 110,4 \pm 5.77 nm EE : 75,82 \pm 5,46%	(Permana et al., 2020)
Mitomycin	Fosfatidilkolin (1:3)	<i>Solvent evaporation</i>	UP : 210,87 \pm 1,51 nm PDI: 0,251 \pm 0,019 PZ: -33.38 \pm 0.33 mV EE : 100 %	(Hou et al., 2013)
Propolis	Fosfatidilkolin dan kolesterol	<i>Solvent evaporation</i>	UP : 102,1 \pm 5,83 nm EE : 80,83 \pm 4,41%	(Permana et al., 2020)

Silibinin dan glycyrrhizic acid (1,74 : 1)	Dipalmitoylphosphatidylcholine dan kolesterol	Solvent evaporation/thin layer hidration	UP : 46,3 nm PZ : -23,25 mV EE: 24,37% (silibinin), 68.78% (glycyrrhizic acid)	(Ochi et al., 2016)
Sinigrin	Fosfatidilkolin (1:1)	Solvent evaporation/thin layer hidration	UP : 153±39 nm PZ : 10,09±0,98 mV EE : 69,5±5%	(Mazumder et al., 2016)
Thymoquinon	Fosfatidilkolin (1: 1,4)	Antisolvent precipitation	UP: 45,59 ± 1,82 nm	(Alhakamy, Badr-Eldin, et al., 2020)

Keterangan : * rasio molar (bahan alam : fosfolipid), UP (ukuran partikel), PDI (polydispersity index), PZ (potensial zeta)

Pada **Tabel 2**, ditampilkan data uji sitotoksitas in-vitro dari sediaan fitosom yang dibandingkan dengan bahan alamnya tanpa modifikasi, sehingga diharapkan bisa diketahui pengaruh pengembangan sistem fitosom terhadap aktivitas sitotoksiknya. Parameter yang digunakan untuk melihat aktivitas sitotoksik secara in-vitro umumnya adalah nilai IC_{50} , yang menggambarkan konsentrasi senyawa yang mampu menghambat 50% pertumbuhan sel kanker, dimana semakin kecil nilainya menunjukkan aktivitas yang lebih baik (Hazekawa et al., 2019). Dari tabel tersebut terlihat dari berbagai penelitian bahwa pengembangan sediaan fitosom dapat meningkatkan aktivitas sitotoksik dari berbagai pengujian in-vitro untuk senyawa curcuminoid, diosgenin, icariin, lycopene, propolis, silibinin, dan thymoquinone bila dibandingkan dengan bentuk murninya untuk berbagai jenis sel kanker. Hal tersebut ditandai dengan penurunan nilai IC_{50} dengan tingkat yang berbeda-beda yakni dari rentang 1,7-11 kali nya. Diketahui ada beberapa hal yang dapat menyebabkan peningkatan aktivitas sitotoksik pada sistem fitosom, diantaranya pengaruh ukuran partikel yang lebih kecil dan juga perubahan karakteristik permukaan partikel yang pada akhirnya mempermudah proses masuknya zat melewati sel termasuk sel

kanker. Lapisan fosfolipid pada partikel fitosom membuatnya dengan mudah berinteraksi dan menembus membran sel. (Alhakamy, Fahmy, et al., 2020; Van Long et al., 2019)

Beberapa penelitian lainnya telah melakukan pengujian efek sitotoksik fitosom secara in vivo. Hasilnya juga menunjukkan hal sama dengan in-vitro, bahwa fitosom mampu meningkatkan efek sitotoksik dari bahan herbal. Sebagai contoh pada pengembangan fitosom mitomicyn. Hasil menunjukkan sistem fitosom mitomycin memberikan nilai *tumor inhibition rate* (TIR) $61,32 \pm 8,94\%$, angka tersebut diketahui 6 kali lipat lebih baik dibandingkan injeksi senyawa murni pada konsentrasi yang sama (Hou et al., 2013). Contoh lainnya pada pengembangan fitosom curcumin untuk pengobatan kanker rektal. Hasilnya menunjukkan bahwa pengembangan fitosom mampu memberikan aktivitas sitotoksik yang lebih baik dibanding senyawa murninya (Marjaneh et al., 2018). Penelitian lainnya melakukan studi aktivitas dari fitosom curcumin terhadap aktivitas sitotoksik pada kanker paru-paru. Hasilnya menunjukkan bahwa formulasi fitosom terbukti dapat meningkatkan aktivitas anti kanker dibandingkan dengan senyawa murninya (Ibrahim et al., 2010). Efek peningkatan aktivitas sitotoksik in-vivo lainnya juga diperlihatkan oleh

penelitian yang mengembangkan fitosom genistein untuk pengobatan kanker hati (Komeil et al., 2021). Peningkatan aktivitas sitotoksik pada pengujian secara in-vivo dapat terjadi dengan penyebab yang sama dengan studi in-vitro yakni faktor ukuran dan karakteristik partikel. Namun

disebutkan pula bahwa sistem fitosom dapat menyebabkan sistem pelepasan zat aktif yang berkesinambungan dalam bentuk *prolonged release*, yang pada akhirnya bisa meningkatkan durasi dan efektivitas kerja obat. (Hou et al., 2013).

Tabel 2. Aktivitas Sitotoksik In-vitro Sediaan Fitosom

Nama Bahan	Tipe Sel Kanker	Inhibitory Concentration (IC ₅₀)			Pustaka
		Ekstrak/Isolat	Fitosom	Rasio IC ₅₀	
Ekstrak aloe vera	MFC-7/payudara	-	41,06 µg/mL	-	(Murugesan et al., 2020)
Curcuminoid	MFC-7/payudara	20,2 µg/mL	11,6 µg/mL	1,74	(Van Long et al., 2019)
Diosgenin	A-549 /paru-paru	39,9 µM	18,0 µM	2,21	(Xu et al., 2019)
	PC-9/paru-paru	51,7 µM	29,1 µM	1,77	(Xu et al., 2019)
Icariin	OVCAR-3/Ovarium	13,1 ± 4,0 µM	6,31 ± 0,21 µM	2,08	(Alhakamy, Fahmy, et al., 2020)
Lycopene	BPH/Prostat	250,61 µg/mL	58,46 µg/mL	4,29	(Permana et al., 2020)
Propolis	BPH/Prostat	528,4 µg/mL	47,86 µg/mL	11,03	(Permana et al., 2020)
Silibinin Glycyrrhizic acid	HEPG-2 /hati	485,45 µg/ml	48,67 µg/ml	9,97	(Ochi et al., 2016)
	Fibroblast/payudara	244,2 µg/	105,45 µg/ml	2,31	(Ochi et al., 2016)
Thymoquinone	A549/paru-paru	10,6±0.28	4,31 ± 2,21 µM	2,45	(Alhakamy, Badr-Eldin, et al., 2020)

4. KESIMPULAN

Dari hasil kajian diketahui bahwa sistem fitosom sudah banyak dikembangkan untuk penghantaran agen sitotoksik herbal seperti pada ekstrak aloe vera, celastrol, curcumin, curcuminoid, diosgenin, icariin, genistein, lycopene, mitomycin, propolis, silibinin, sinigrin, dan thymoquinone. Fitosom umumnya diformulasikan dengan menggunakan fosfatidilkolin pada perbandingan fitokonstituen: fosfolipid yakni 1:(1-3), dengan atau tanpa penambahan kolesterol. Pengembangan sediaan fitosom terbukti mampu meningkatkan aktivitas sitotoksik herbal baik berdasarkan

pengujian in-vitro atau in-vivo. Pada pengujian in-vitro peningkatan aktivitas ditandai dengan penurunan nilai IC₅₀ dengan tingkat penurunan yang bervariasi dalam rentang 1,7-11 kalinya. Ukuran partikel yang lebih kecil dengan struktur fosfolipid bilayer diketahui menjadi penyebab utama terjadinya peningkatan aktivitas tersebut.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prodi Farmasi FMIPA Unisba yang telah membantu memfasilitasi penulisan publikasi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alhakamy, N. A., Badr-Eldin, S. M., Fahmy, U. A., Alruwaili, N. K., Awan, Z. A., Caruso, G., Alfaleh, M. A., Alaofi, A. L., Arif, F. O., Ahmed, O. A. A., & Alghaith, A. F. (2020). Thymoquinone-loaded soy-phospholipid-based phytosomes exhibit anticancer potential against human lung cancer cells. *Pharmaceutics*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080761>
- Alhakamy, N. A., Fahmy, U. A., Badr-Eldin, S. M., Ahmed, O. A. A., Asfour, H. Z., Aldawsari, H. M., Algandaby, M. M., Eid, B. G., Abdel-Naim, A. B., Awan, Z. A., Alruwaili, N. K., & Mohamed, A. I. (2020). Optimized icariin phytosomes exhibit enhanced cytotoxicity and apoptosis-inducing activities in ovarian cancer cells. *Pharmaceutics*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040346>
- Anwar, E., & Farhana, N. (2018). Formulation and evaluation of phytosome-loaded maltodextrin-gum Arabic microsphere system for delivery of camellia sinensis extract. *Journal of Young Pharmacists*. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.2s.11>
- Azeez, N. A., Deepa, V. S., & Sivapriya, V. (2018). Phytosomes: Emergent promising nano vesicular drug delivery system for targeted tumor therapy. In *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology* (Vol. 9, Issue 3). <https://doi.org/10.1088/2043-6254/aadc50>
- Babazadeh, A., Zeinali, M., & Hamishehkar, H. (2017). Nano-Phytosome: A Developing Platform for Herbal Anti-Cancer Agents in Cancer Therapy. *Current Drug Targets*, 18(999). <https://doi.org/10.2174/1389450118666170508095250>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6). <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Freag, M. S., Saleh, W. M., & Abdallah, O. Y. (2018). Self-assembled phospholipid-based phytosomal nanocarriers as promising platforms for improving oral bioavailability of the anticancer celastrol. *International Journal of Pharmaceutics*, 535(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.053>
- Grimaldi, N., Andrade, F., Segovia, N., Ferrer-Tasies, L., Sala, S., Veciana, J., & Ventosa, N. (2016). Lipid-based nanovesicles for nanomedicine. In *Chemical Society Reviews* (Vol. 45, Issue 23). <https://doi.org/10.1039/c6cs00409a>
- Hazekawa, M., Nishinakagawa, T., Kawakubo-Yasukochi, T., & Nakashima, M. (2019). Evaluation of IC50 levels immediately after treatment with anticancer reagents using a real-time cell monitoring device. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7876>
- Hou, Z., Li, Y., Huang, Y., Zhou, C., Lin, J., Wang, Y., Cui, F., Zhou, S., Jia, M., Ye, S., & Zhang, Q. (2013). Phytosomes loaded with mitomycin C-soybean phosphatidylcholine complex developed for drug delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 10(1). <https://doi.org/10.1021/mp300489p>
- Ibrahim, A., El-Meligy, A., Fetaih, H., Dessouki, A., Stoica, G., & Barhoumi, R. (2010). Effect of curcumin and meriva on the lung metastasis of murine mammary gland adenocarcinoma. *In Vivo*, 24(4).
- Komeil, I. A., El-Refaie, W. M., Gowayed, M. A., El-Ganainy, S. O., El Achy, S. N.,

- Huttunen, K. M., & Abdallah, O. Y. (2021). Oral genistein-loaded phytosomes with enhanced hepatic uptake, residence and improved therapeutic efficacy against hepatocellular carcinoma. *International Journal of Pharmaceutics*, 601. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120564>
- Kumar, S., Baldi, A., & Sharma, D. K. (2020). Developing Drugs Phytosomes: A Modernistic Approach for Novel Herbal Drug Delivery-Enhancing Bioavailability and Revealing Endless Frontier of Phytopharmaceuticals. *Journal of Developing Drugs*, 9(2).
- Kurakula, M., Chen, L., Tiwari, A. K., Srinivas, N. R., Dash, R. P., Panizzi, P. R., Arnold, R. D., & Jayachandra Babu, R. (2021). Recent advances in lipid-based nanovesicular delivery systems for melanoma therapy. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 38(4). <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2021034903>
- Marjaneh, R. M., Rahmani, F., Hassanian, S. M., Rezaei, N., Hashemzahi, M., Bahrami, A., Ariakia, F., Fiuji, H., Sahebkar, A., Avan, A., & Khazaei, M. (2018). Phytosomal curcumin inhibits tumor growth in colitis-associated colorectal cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 233(10). <https://doi.org/10.1002/jcp.26538>
- Maryana, W., Rachmawati, H., & Mudhakir, D. (2016). Formation of Phytosome Containing Silymarin Using Thin Layer-Hydration Technique Aimed for Oral Delivery. *Materials Today: Proceedings*, 3(3). <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2016.02.019>
- Mazumder, A., Dwivedi, A., Du Preez, J. L., & Du Plessis, J. (2016). In vitro wound healing and cytotoxic effects of sinigrin-phytosome complex. *International Journal of Pharmaceutics*, 498(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.027>
- Murugesan, M. P., Venkata Ratnam, M., Mengitsu, Y., & Kandasamy, K. (2020). Evaluation of anti-cancer activity of phytosomes formulated from aloe vera extract. *Materials Today: Proceedings*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.11.047>
- Ochi, M. M., Amoabediny, G., Rezayat, S. M., Akbarzadeh, A., & Ebrahimi, B. (2016). In vitro co-delivery evaluation of novel pegylated nano-liposomal herbal drugs of silibinin and glycyrrhizic acid (Nano-phytosome) to hepatocellular carcinoma cells. *Cell Journal*, 18(2). <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4308>
- Permana, A. D., Utami, R. N., Courtenay, A. J., Manggau, M. A., Donnelly, R. F., & Rahman, L. (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. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111846>
- Ramadan, D., & Mun'im, A. (2016). Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*.
- 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*, 20(3).
- Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., & Longacre, M. (2013).

- Cancer development, progression, and therapy: An epigenetic overview. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 14, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>
- Sindhumol, P. G., Thomas, M., & Mohanachandran, P. S. (2010). Phytosomes: A novel dosage form for enhancement of bioavailability of botanicals and nutraceuticals. In *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (Vol. 2, Issue 4).
- Singh, R. P., Gangadharappa, H. V., & Mruthunjaya, K. (2016). Phytosome Loaded Novel Herbal Drug Delivery System: A Review. *International Research Journal of Pharmacy*, 7(6). <https://doi.org/10.7897/2230-8407.07656>
- Sivapriya, V., Ponnarmadha, S., Azeezand, N. A., & Sudarshanadeepa, V. (2018). Novel nanocarriers for ethnopharmacological formulations. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(4). <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i4.26081>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3). <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tran, S., DeGiovanni, P.-J., Piel, B., & Rai, P. (2017). Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and Translational Medicine*. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0175-0>
- Van Long, N., Thi Thu Ha, B., Tuan, A. V., Van Luong, H., Linh, N. T., Duc, T. C., Dai, P. C., Yong, C. S., & Van Men, C. (2019). Phytosomal nanoparticles preparation of curcuminoids to enhance cellular uptake of curcuminoids on breast cancer cell line MCF-7. *Pharmacognosy Journal*, 11(5). <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.163>
- Xu, L., Xu, D., Li, Z., Gao, Y., & Chen, H. (2019). Synthesis and potent cytotoxic activity of a novel diosgenin derivative and its phytosomes against lung cancer cells. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3762/bjnano.10.189>



Copyright © 2023 The author(s). You are free to **Share** — copy and redistribute the material in any medium or format. **Adapt** — remix, transform, and build upon the material. Under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes. **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. **No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.