

# FORMULASI DAN EVALUASI FITOSOM DARI EKSTRAK ETANOL DAUN KOPASANDA (*Chromolaena odorata* (L.) R.M.King&H.Rob) DENGAN METODE HIDRASI LAPIS TIPIS

Sucilawaty Ridwan\*, Wahida Hajrin, Windah Anugrah Subaidah, Eskarani Tri Pratiwi, Nur Amalina Sabdarriifa

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram  
Jl. Majapahit No.62, Mataram, Nusa Tenggara Barat. 83115

\*Corresponding Author Email: [sucilr@unram.ac.id](mailto:sucilr@unram.ac.id)

---

## ABSTRAK.

Kopasanda (*Chromolaena odorata* (L.) R.M.King&H.Rob) merupakan tanaman yang dianggap sebagai gulma karena memiliki pertumbuhan yang cepat dan dapat mengganggu sektor pertanian. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun kopasanda mengandung beragam metabolit sekunder seperti fenol, flavonoid, saponin, steroid, dan terpenoid. Di Nusa Tenggara Barat, daun kopasanda secara luas digunakan sebagai penyembuh luka. Untuk meningkatkan pemanfaatan dan efektivitasnya, ekstrak daun kopasanda dapat dibuat suatu sistem penghantaran obat fitosom. Fitosom telah luas digunakan sebagai sistem penghantaran obat senyawa fitokimia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk formulasi dan evaluasi fitosom dari ekstrak etanol daun kopasanda dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Simplisia daun kopasanda diekstraksi dengan menggunakan metode sonikasi selama 30 menit, kemudian ekstrak kentalnya dievaluasi total kandungan fenolnya. Selanjutnya dibuat fitosom pada variasi perbandingan ekstrak : fosfolipid (1:1; 1:2; 1:3; 2:1), dan ditentukan fitosom optimum melalui %efisiensi penjerapan. Formula optimum fitosom dihomogenizer dengan amplitudo 50 selama satu menit. Kemudian formula optimum dievaluasi ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan *Transmission Electron Microscope* (TEM). Hasil penelitian menunjukkan bahwa fitosom yang dibuat dengan metode hidrasi lapis dengan perbandingan tipis memiliki formula optimum pada perbandingan 1:3, dengan nilai %efisiensi penjerapan sebesar  $99,670 \pm 0,005$ ; ukuran partikel dan indeks polidispersitas sebesar  $281,367 \pm 20,199$  nm dan  $0,500 \pm 0,014$ . Gambar pengujian TEM menunjukkan bahwa terjadi pembentukan fitosom yang sferis. Penelitian ini menunjukkan bahwa fitosom ekstrak etanol daun kopasanda dengan metode pembentukan hidrasi lapis tipis dapat terbentuk.

---

**Keyword:** Ekstrak etanol daun kopasanda, fitosom, indeks polidispersitas, metode hidrasi lapis tipis, ukuran partikel, *Transmission Electron Microscope* (TEM)

## 1. PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber daya alam, termasuk sumber daya hayati (Rintelen et al., 2017). Potensi pemanfaatan tanaman pada bidang pengobatan telah dilaporkan memiliki manfaat kesehatan. Pemanfaatan tanaman pada bidang pengobatan dapat mendukung pengembangan bahan baku obat di Indonesia. Setiap daerah memiliki pemanfaatan tanaman untuk pengobatan yang digunakan secara turun temurun. Salah satu daerah yang memiliki tradisi penggunaan obat secara turun temurun yaitu Nusa Tenggara Barat (NTB). Namun, penggunaan tanaman obat tersebut masih perlu dikembangkan untuk menjadi suatu sediaan yang dapat digunakan secara luas dan memiliki efektifitas yang baik.

Pengembangan tanaman obat dapat dilakukan melalui pengembangan di bidang formulasi untuk meningkatkan efektifitas dan mengurangi toksisitas. Salah satu dasar pengembangan formulasi yaitu sifat fisika kimia dari kandungan tanaman obat yang

memiliki absorpsi yang rendah baik penggunaan secara oral maupun topikal. Selain itu, formulasi juga dapat dilakukan untuk meningkatkan keberterimaan masyarakat dalam penggunaan obat yang memiliki sifat kimia yang kurang nyaman seperti rasa pahit atau perih saat penggunaan.

Salah satu metabolit sekunder yang memiliki absorpsi yang rendah dan kurang dapat diterima saat penggunaan adalah golongan senyawa fenol. Senyawa fenol dalam tanaman umumnya ditemukan dalam bentuk glikosida, yaitu fenol yang berikatan dengan gula. Sehingga memiliki ukuran besar yang menyebabkan tingkat absorpsi yang rendah (Ratz-Lyko et al., 2015). Selain itu, sifat asam pada golongan senyawa fenol menyebabkan rasa perih/ tidak nyaman saat digunakan secara topikal. Salah satu tanaman yang memiliki kandungan fenol tinggi yang digunakan oleh masyarakat NTB sebagai penyembuh luka adalah tanaman kopasanda (*Chromolaena odorata* (L.) R.M.King&H.Rob). Kandungan total fenol pada daun kopasanda adalah 58,34 mgGAE/g – 242 mgGAE/g (Alara et al., 2019; Madhavan, 2015; Rao et al., 2009).

Penelitian secara *in vitro* pada uji penyembuhan luka menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kopasanda (*Chromolaena odorata* (L.) R.M.King&H.Rob) dapat meningkatkan proliferasi fibroblast, sel endotel, dan keratinosit (Pandith et al., 2013). Sedangkan penelitian secara *in vivo*, ekstrak etanol daun kopasanda (*Chromolaena odorata* (L.) R.M.King&H.Rob) sebesar 20% merupakan konsentrasi paling optimal yang dapat meningkatkan jumlah kolagen, fibroblas, serta ketebalan epidermis pada kulit tikus putih (Amfotis et al., 2022). Adanya perbedaan konsentrasi yang signifikan pada penelitian *in vitro* dan *in vivo* dapat disebabkan karena rendahnya senyawa fitokimia seperti fenol yang dapat diabsorpsi.

Penggunaan tanaman kopasanda di NTB terhadap pengobatan luka memiliki potensi untuk dikembangkan baik secara peningkatan efektifitas maupun secara sediaan melalui formulasi. Sehingga dapat meningkatkan efektifitas dan keberterimaan masyarakat. Salah satu metode untuk meningkatkan efektifitas dan keberterimaan masyarakat adalah dengan dibuat sistem penghantaran fitosom. Fitosom merupakan sistem penghantaran obat dengan mereaksikan sejumlah fosfolipid dengan ekstrak terstandar. Implementasi fitosom dimanfaatkan untuk memperbaiki senyawa fitokimia yang memiliki absorpsi dan penetrasi rendah pada membran biologis. Pembuatan fitosom dapat dilakukan dengan metode pembentukan lapis tipis (Alharbi et al., 2021; Barani et al., 2021; Varadkar and Gadgoli, 2022).

## 2. METODE

### Bahan dan Alat Penelitian

Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah simplisia daun kopasanda, fosfolipid, etanol 70%, etanol 96% (teknis), kain kasa, kertas saring, asam galat (p.a), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (p.a), Follin Ciaocalteu (p.a), aquadest. Sedangkan peralatan yang digunakan untuk penelitian ini adalah alat-alat gelas, rotary evaporator, Spektrofotometer UV-Vis, Spektroskopi Infra Red, *Transmission Electron Microscope*, magnetic stirrer, mikropipet, pH meter, Viskosimeter Brookfield, ultrasonikator probe, dan *Particle Size Analyzer*.

### Determinasi Tanaman Kopasanda

Simplisia daun dari tanaman kopasanda diperoleh dari kebun di wilayah Lombok Utara. Determinasi tanaman dilakukan di Fakultas Ilmu Pengetahuan dan Matematika, Program Studi Biologi, Universitas Mataram.

### **Ekstraksi**

Sebanyak 1 kg simplisia diekstraksi dengan menggunakan metode sonikasi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan simplisia dan pelarut sebesar 1 : 10 w/v selama 30 menit dengan metode sonikasi.

### **Penetapan Total Kandungan Fenol Ekstrak**

Penetapan total kandungan fenol ekstrak, ditetapkan dengan menggunakan reagent Folin-Ciocalteu. Pengujian dilakukan dengan mereaksikan 0,2 mL sample dengan 0,8 mL reagent Folin-Ciocalteu 10% dan didiamkan selama 5 menit, kemudian ditambahkan dengan 8% larutan natrium karbonat dan ditambahkan etanol 96% hingga 3mL. Campuran dijaga pada suhu ruang dan dalam kondisi gelap selama waktu optimum. Absorbansi dibaca pada Panjang gelombang 725 nm menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Total kandungan fenol diekspresikan sebagai gram asam galat dalam 100 g ekstrak.

### **Preparasi Fitosom metode Pembentukan Lapis Tipis**

Pembuatan fitosom dari ekstrak etanol daun kopasanda dilakukan dengan menggunakan metode pembentukan lapis tipis. Tahap awal ekstrak dilarutkan dalam etanol 96% dan fosfolipid dalam diklorometane dengan persentasi pelarut, suhu, kecepatan rotasi, serta waktu hidrasi pembentukan lapis tipis yang optimal. Setelah optimasi proses dilanjutkan dengan optimasi perbandingan berat antara ekstrak dan fosfolipid untuk diperoleh efisiensi penjerapan optimal. Formula optimal berdasarkan nilai persentase efisiensi penjerapan disonikasi dengan amplitude 50 selama 1 menit untuk memperkecil ukuran partikelnya.

### **Evaluasi Fitosom**

#### **Efisiensi Penjeratan**

Efisiensi penjeratan diukur dengan menggunakan instrument Spektrophotometer UV-Vis. Sejumlah 1 ml fitosom dilarutkan dalam 5 ml air kemudian disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 50 menit pada suhu ruang (27°C). Jumlah total fenol pada supernatan dianalisis dengan instrument Spektrophotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 733 nm. Pengukuran konsentrasi total fenol dilakukan secara triplo.

Persen efisiensi penjeratan dihitung berdasarkan persamaan :

$$EE(\%) = (T - S) \times 100 T$$

Keterangan :

T = Jumlah total senyawa fenol yang ditambahkan saat preparasi fitosom

S = Jumlah total senyawa fenol pada supernatant (fenol bebas)

T-S = Jumlah total senyawa fenol yang terjerat

(Purnamasari et al., 2020).

### **Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas**

Ukuran partikel dan indeks polidispersitas vesikel fitosom yang terbentuk ditentukan dengan menggunakan Particle Size Analyzer. Ukuran partikel dan nilai indeks polidispersitas larutan fitosom diukur oleh dynamic light scattering (DLS) menggunakan sinar foton yang terkoneksi pada spektrometer yang dapat mendeteksi

fluktuasi hamburan cahaya yang disebabkan oleh gerakan Brown. Hamburan cahaya tersebut dimonitor pada suhu 25°C dengan sudut hamburan 90°C (Purnamasari et al., 2020).

### Morfologi Permukaan

Morfologi permukaan dapat diperoleh menggunakan Transmission Electron Microscope (TEM). Sebanyak 10 µL fitosom diteteskan diatas spesimen yang selanjutnya ditutup dengan grid 300 mesh dan dibiarkan selama 1 menit untuk diadsorpsi sebagai lapisan tipis dengan menghilangkan kelebihan sample dengan kertas saring. Kemudian sample diwarnai dengan larutan uranyl asetat (2% w/v). Sample dimasukkan ke alat TEM untuk diambil gambarnya (Shriram et al., 2022).

### Spektroskopi InfraRed

Analisis spektrum inframerah dilakukan terhadap ekstrak, fosfolipid, campuran fisik ekstrak dan fosfolipid, serta fitosom ekstrak-fosfolipid dengan cara mencampurkan KBr dengan perbandingan 1 :100. Campuran diaduk di atas mortar hingga homogen yang kemudian dikempa dalam suatu cetakan, dan dianalisis pada panjang gelombang 4000-400 cm<sup>-1</sup>.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Determinasi Tanaman

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah kopasanda. Hasil determinasi di Fakultas Ilmu Pengetahuan dan Matematika, Program Studi Biologi, Universitas Mataram, menunjukkan bahwa tanaman yang digunakan untuk penelitian ini adalah kopasanda (*Chromolaena odorata* (L.) R.M. King & H. Rob).

### Hasil Ekstraksi

Ekstrak dipreparasi menggunakan metode sonikasi selama 30 menit. Ekstrak yang diperoleh merupakan ekstrak kental, berwarna coklat, dan berbau khas.

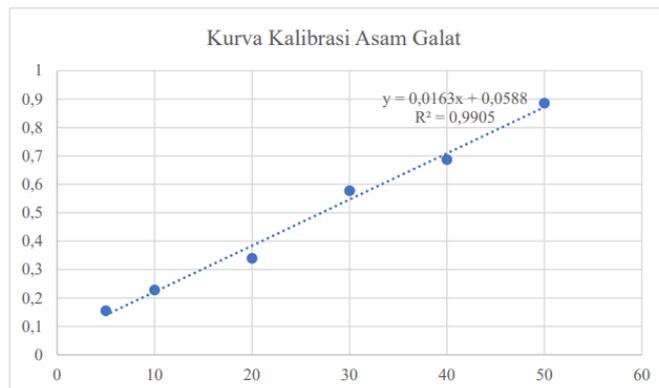


Gambar 1. Ekstrak kental daun kopasanda

### Hasil Penetapan Total Kandungan Fenol

Kandungan total fenol diukur dengan metode Follin-Ciocalteu. Pengukuran dengan metode ini dilakukan berdasarkan adanya pembentukan kompleks phosphotungstat-phosphomolibdat dari proses oksidasi gugus hidroksil fenol menghasilkan kompleks berwarna biru yang dapat dibaca oleh spektrofotometer UV-Vis (Singleton and Rossi, 1965). Total kandungan fenol ekstrak kopasanda pada penelitian ini adalah 110,97±0,75 mgGAE/g. Berdasarkan beberapa penelitian,

ekstrak kopasanda mengandung total kandungan fenol sebesar 58,34 mgGAE/g – 242 mgGAE/g (Alara et al., 2019; Madhavan, 2015; Rao et al., 2009).

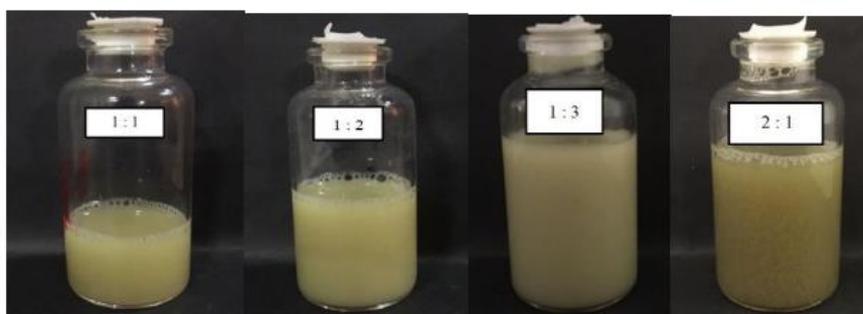


Gambar 2. Kurva kalibrasi standar asam gallat

### Hasil Pembuatan Fitosom Kopasanda dengan Metode Hidrasi Lapis Tipis

Kata “phyto” berarti tanaman dan “some” berarti menyerupai sel. Fitosom diperoleh dari mereaksikan sejumlah fosfolipid (fosfatidilkolin) dengan ekstrak terstandar secara stokiometri dalam pelarut non polar. Material yang dihasilkan berupa fitosom dengan fosfolipid yang bersifat kompatibel dengan lipid (Lu et al., 2019).

Metode pembuatan fitosom yang dilakukan pada penelitian ini adalah metode pembentukan hidrasi lapis tipis. Pelarut organik yang digunakan pada penelitian ini adalah etanol. Campuran direaksikan pada rentang dan temperatur yang dapat menghasilkan penyerapan obat paling optimal. Kemudian pelarut organik diuapkan pada tekanan rendah melalui rotary evaporator. Sedangkan, metode pembuatan lapis tipis dibuat dengan menggunakan vacuum rotary evaporator. Fitokimia pada bahan dan fosfolipid dilarutkan dalam pelarut ethanol dalam labu alas bundar. Kemudian dirotasi pada kecepatan, suhu, serta waktu yang optimum dibawah cakum. Lapisan tipis yang terbentuk pada labu kemudian didispersikan pada pelarut aquadest dengan kecepatan dan waktu optimum saat hidrasi (Damle and Mallya, 2016). Pada tiap metode dilakukan optimasi perbandingan antara ekstrak dan fosfolipid (1:1; 1:2; 1:3; 2:1) untuk mengetahui perbandingan paling optimum. Perbandingan paling optimum diperoleh melalui pengukuran nilai efisiensi penyerapan (%).



Gambar 3. Suspensi fitosom metode pembentukan hidrasi lapis tipis dengan Variasi perbandingan ekstrak dan fosfolipid (1:1; 1:2; 1:3; 2:1)

## Hasil Evaluasi Fitosom

### Efisiensi Penjerapan

Efisiensi penjerapan diukur dengan menggunakan instrument Spektrophotometer UV-Vis dengan metode tidak langsung pada pengukuran total kandungan fenol (Purnamasari et al., 2020).

Hasil pengukuran % penjerapan dari pembuatan fitosom metode hidrasi lapis menunjukkan bahwa perbandingan 1:3 merupakan perbandingan antara ekstrak dan fosfolipid paling optimum. Nilai % efisiensi penjerapan ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Perbandingan (E:F)	% Efisiensi Penjerapan
1:1	99,640 ±0,016
1:2	99,602 ±0,028
1:3	99,670 ±0,005
2:1	99,390 ±0,016

**Tabel 1.** % Efisiensi penjerapan dengan variasi perbandingan Ekstrak dan fosfolipid (E:F)

Berdasarkan analisis statistic metode One-Way Anova, dengan taraf kepercayaan 0,05% terdapat perbedaan signifikan antara grup kecuali pada metode lapis tipis perbandingan 1:1 dan 1:3 tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan.

### Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

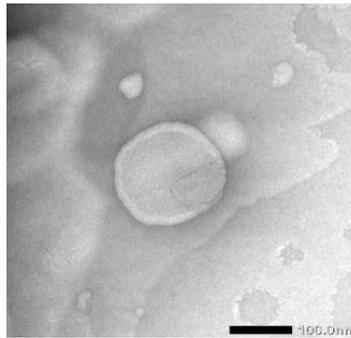
Pengujian ukuran partikel bertujuan untuk mengetahui ukuran partikel fitosom yang terbentuk. Pada formula optimum dengan perbandingan E: F adalah 1:3, diperoleh ukuran partikel sebesar 281,4 ± 20,2 nm. Hal tersebut menunjukkan bahwa vesikel yang terbentuk termasuk ke golongan Large Unilamellar Vesicles (LUV), karena berada pada rentang 100 nm – 1000 nm (Indalifiany et al., 2022) . Indeks polidispersitas merupakan nilai yang menunjukkan distribusi ukuran vesikel. Rentang untuk monodispersi adalah berada pada rentang 0,01-0,7 (Akib et al., 2021). Nilai indeks polidispersitas untuk penelitian ini adalah sebesar 0,500 ± 0,014. Hal tersebut menunjukkan bahwa suspensi fitosom yang terbentuk merupakan monodisperse.

Replikasi	Ukuran Partikel (nm)	Indeks Polidispersitas
1	278,1	0,485
2	263	0,502
3	303	0,512
Rata-rata	281,4 ± 20,2	0,500 ± 0,014

**Tabel 2.** Ukuran partikel dan indeks polidispersitas fitosom 1:3 metode hidrasi lapis tipis

### Morfologi Permukaan

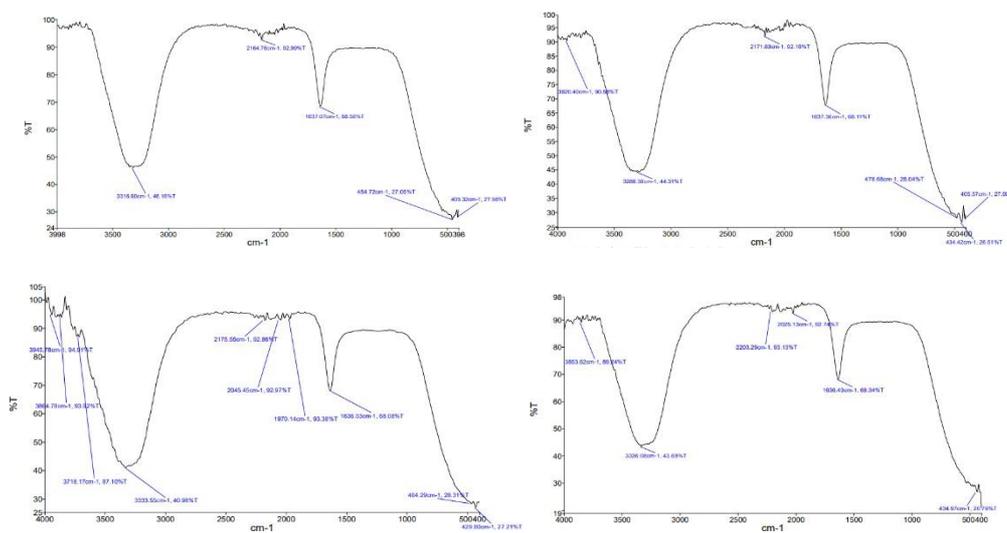
Hasil pengukuran menunjukkan bahwa fitosom yang terbentuk memiliki bentuk sferis. Dan jika dilihat dari perkiraan ukurannya adalah pada rentang >100 nm.



**Gambar 4.** Hasil morfologi fitosom metode hidrasi lapis tipis berdasarkan pengujian TEM

### Spektroskopi InfraRed

Dari spektrum yang terbentuk menunjukkan bahwa ada perbedaan spektrum antara campuran fisik antara fosfolipid dan ekstrak dengan spektrum fitosom ekstrak kopasanda. Adanya penurunan intensitas pada fitosom merupakan indikasi terbentuknya fitosom, sedangkan pada spektrum campuran fisik merupakan gabungan dari spektrum ekstrak dan fosfolipis (Das and Kalita, 2014).



**Gambar 5.** Spektrum FTIR metode hidrasi lapis tipis (a) ekstrak, (b) fosfolipid, (c) campuran fisik ekstrak dan fosfolipid, (d) fitosom

## 4. KESIMPULAN

Fitosom kopasanda yang dihasilkan melalui metode hidrasi lapis tipis menunjukkan perbandingan optimal antara ekstrak dan fosfolipid adalah 1 : 3 dengan efisiensi penyerapan sebesar  $99,670 \pm 0,005$ , serta ukuran partikel dan indeks polidispersitas sebesar  $281,4 \pm 20,2$  nm dan  $0,500 \pm 0,014$ . Hasil pengamatan morfologi permukaan mengkonfirmasi fitosom yang terbentuk berbentuk sferis dan spektrum FTIR mengkonfirmasi pembentukan fitosom.

## 5. DAFTAR REFERENSI

1. Akib, N.I., Hendra, N.S., Putri, A.E.P., Armadhani, I., Adjeng, A.N.T., Mahmudah, R., 2021. preparation of phytosome of kersen leaves (*muntingia calabura* l.) ethanol exrtact as antioxidant. *J. Farm. Sains Dan Prakt.* 7, 393-404. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v7i3.6206>

2. Alara, O.R., Nour, A.H., Mudalip, S.K. binti A., 2019. Screening of Microwave- Assisted-Batch Extraction Parameters for Recovering Total Phenolic and Flavonoid Contents from *Chromolaena odorata* Leaves through Two-Level Factorial Design. *Indones. J. Chem.* 19, 511–521. <https://doi.org/10.22146/ijc.40863>
3. Alharbi, W.S., Almughem, F.A., Almeahmady, A.M., Jarallah, S.J., Alsharif, W.K., Alzahrani, N.M., Alshehri, A.A., 2021. Phytosomes as an Emerging Nanotechnology Platform for the Topical Delivery of Bioactive Phytochemicals. *Pharmaceutics* 13, 1475. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091475>
4. Amfotis, M.L., Suarni, N.M.R., Arpiwi, N.L., 2022. Wound Healing Of Cuts in the Skin of White Rat (*Rattus norvegicus*) Is Given Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) Leaf Extract. *Metamorf. J. Biol. Sci.* 9, 139–151. <https://doi.org/10.24843/metamorfosa.2022.v09.i01.p14>
5. Barani, M., Sangiovanni, E., Angarano, M., Rajizadeh, M.A., Mehrabani, M., Piazza, S., Gangadharappa, H.V., Pardakhty, A., Mehrbani, M., Dell'Agli, M., Nematollahi, M.H., 2021. Phytosomes as Innovative Delivery Systems for Phytochemicals: A Comprehensive Review of Literature. *Int. J. Nanomedicine* 16, 6983–7022. <https://doi.org/10.2147/IJN.S318416>
6. Damle, M., Mallya, R., 2016. Development and Evaluation of a Novel Delivery System Containing Phytophospholipid Complex for Skin Aging. *AAPS PharmSciTech* 17, 607–617. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0386-x>
7. Das, M., Kalita, B., 2014. Design and Evaluation of Phyto-Phospholipid Complexes (Phytosomes) of Rutin for Transdermal Application. *J. Appl. Pharm. Sci.* 4, 51–57. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.40110>
8. Indalifiany, A., Sahidin, S., Wahyuni, W., Bafadal, M., Yodha, A., Andryani, R., Fitrawan, L., Munasari, D., 2022. Formulasi dan Karakterisasi Ekstrak Etanol Wualae (*Etingera elatior*) dalam Sistem Penghantaran Vesikuler Fitofosfolipid. *J. Mandala Pharmacon Indones.* 8, 24–33. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v8i1.152>
9. Lu, M., Qiu, Q., Luo, X., Liu, X., Sun, J., Wang, C., Lin, X., Deng, Y., Song, Y., 2019. Phyto-phospholipid complexes (phytosomes): A novel strategy to improve the bioavailability of active constituents. *Asian J. Pharm. Sci.* 14, 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.011>
10. Madhavan, M., 2015. Quantitative estimation of total phenols and antibacterial studies of leaves extracts of *Chromolaena odorata* (L.) King & H.E. Robins. *Int. J. Herb. Med.* 3, 20–23.
11. Pandith, H., Zhang, X., Liggett, J., Min, K.-W., Gritsanapan, W., Baek, S.J., 2013. Hemostatic and Wound Healing Properties of *Chromolaena odorata* Leaf Extract. *Int. Sch. Res. Not.* 2013, e168269. <https://doi.org/10.1155/2013/168269>
12. PURNAMASARI, N., DZAKWAN, M., PRAMUKANTORO, G., MAULUDIN, R., Yaman, E., 2020. EVALUATION OF MYRICETIN NANOPHYTOSOME WITH THIN-SONICATION LAYER HYDRATION METHOD USING ETHANOL AND ACETONE SOLVENTS. *Int. J. Appl. Pharm.* 153–157. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i5.36520>
13. Rao, K., Chaudhury, P., Pradhan, A., 2009. Evaluation of anti-oxidant activities and total phenolic content of *Chromolaena odorata*. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 48, 729–32. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.12.005>
14. Ratz-Lyko, A., Arct, J., Majewski, S., Pytkowska, K., 2015. Influence of polyphenols on the physiological processes in the skin. *Phytother. Res. PTR* 29, 509–517. <https://doi.org/10.1002/ptr.5289>
15. Rintelen, K. von, Arida, E., Häuser, C., 2017. A review of biodiversity-related issues and challenges in megadiverse Indonesia and other Southeast Asian countries. *Res Ideas Outcomes* 3, e20860. <https://doi.org/10.3897/rio.3.e20860>
16. Shriram, R.G., Moin, A., Alotaibi, H.F., Khafagy, E.-S., Al Saqr, A., Abu Lila, A.S., Charyulu, R.N., 2022. Phytosomes as a Plausible Nano-Delivery System for Enhanced Oral Bioavailability and Improved Hepatoprotective Activity of Silymarin. *Pharm. Basel Switz.* 15, 790. <https://doi.org/10.3390/ph15070790>