



## Sistem Penghantaran Ekstrak Herbal dalam Formulasi dan Aplikasi Biomedis

*Rizqa Nurul Aulia<sup>\*1</sup>, Sriwidodo<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup>Departemen Teknologi Farmasi dan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363, Jawa Barat, Indonesia

\*E-mail: [rizqa16001@mail.unpad.ac.id](mailto:rizqa16001@mail.unpad.ac.id)

(Submit 30/05/2022, Revisi 03/06/2022, Diterima -26/06/2022, Terbit 21/07/2022)

### Abstrak

Penggunaan bahan alam dalam dunia kesehatan telah banyak dipilih secara turun temurun untuk menangani berbagai macam masalah kesehatan. Namun penggunaan tanaman sebagai zat aktif dalam formulasi obat masih memiliki banyak keterbatasan terutama dalam kelarutan dan bioavailabilitas dalam tubuh. Untuk mengatasi hal tersebut, penelitian terkait sistem penghantaran obat herbal terus dikembangkan dengan tujuan untuk membuat formulasi terbaik dan tercapainya efektivitas terapi dari obat herbal. Sistem penghantaran baru obat herbal antara lain meliputi sistem penghantaran vesikular seperti liposom, fitosom, etosom, transferosom, penghantaran partikulat seperti mikrosfer, nanopartikel. Penggunaan sistem penghantaran obat tersebut bertujuan meningkatkan stabilitas, ketersediaan hayati dan pengurangan toksisitas. Tinjauan ini menyoroti status perkembangan formulasi herbal baru dan aplikasinya dalam terapi.

**Kata kunci:** Sistem penghantaran obat, obat herbal, aplikasi biomedik

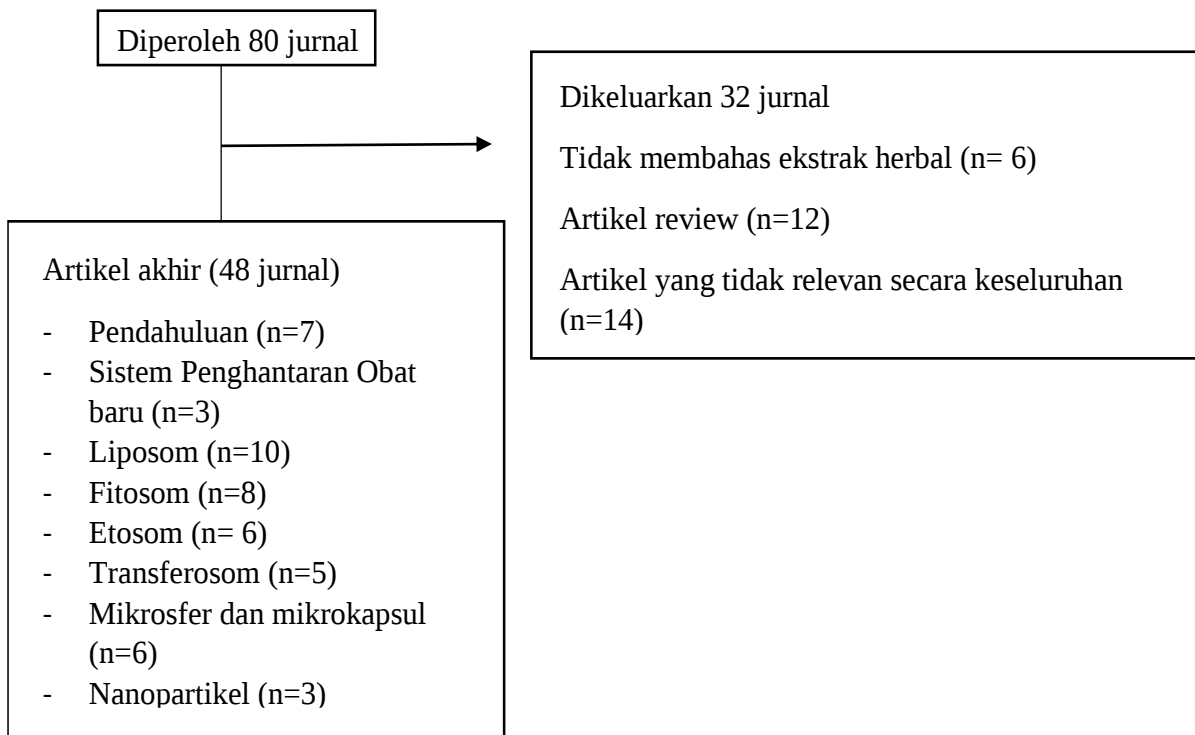
### Pendahuluan

Penggunaan bahan alam masih menjadi pilihan yang dipercaya secara turun temurun dan secara luas memiliki kebermanfaatan, terutama penggunaannya sebagai zat aktif dalam pengobatan<sup>1,2</sup>. Pengobatan dengan tanaman tradisional diharapkan mampu memberikan manfaat yang sama besar namun memiliki efek samping yang lebih rendah dari obat sintesis<sup>3</sup>. Namun penggunaan tanaman sebagai zat aktif dalam formulasi obat masih memiliki banyak keterbatasan diantaranya adalah kelarutan, bioavailabilitas yang kurang baik dalam tubuh, ketidakstabilan dalam pH asam lambung, metabolisme pra sistemik di hati, kelarutan dan masalah penyerapan dalam tubuh, semua hal ini dapat menyebabkan tingkat obat di bawah konsentrasi terapeutik dalam plasma, hal ini menyebabkan kurang atau tidak ada efek terapeutik dari obat herbal tersebut<sup>4</sup>. Sehingga untuk mengatasi hal tersebut, penelitian terkait sistem penghantaran obat herbal terus dikembangkan dengan tujuan untuk membuat formulasi terbaik dan tercapainya efektivitas terapi dari obat herbal tersebut<sup>5</sup>. Penggunaan teknologi pengiriman obat untuk tanaman aktif, terbukti dapat meminimalkan metabolisme prasistemik, degradasi obat di saluran pencernaan, distribusi/akumulasi obat di non jaringan dan organ target serta mengurangi efek samping dan

meningkatkan kemanjuran terapi<sup>6</sup>. Sistem penghantaran obat baru herbal ini meliputi sistem penghantaran vesikular seperti liposom, fitosom, etosom, transferosom, sistem penghantaran partikulat seperti mikrosfer, mikropellet, nanopartikel, dan emulsi mikro dan nano<sup>7</sup>. Artikel ini akan membahas terkait sistem penghantaran obat yang digunakan untuk memuat dalam formulasi obat dengan ekstrak tanaman.

## Metode

Pembuatan artikel ini berdasarkan hasil pengumpulan jurnal penelitian sebanyak 80 jurnal dari situs berupa Science Direct dan pubmed dengan kata kunci, “drug delivery system of herbal medicine”, “drug delivery of natural plant extract” dari tahun 2012 – 2022. Jurnal referensi yang telah sesuai kemudian dikaji secara utuh, dan disajikan dalam bentuk review studi literatur ilmiah . Studi literatur selengkapnya dapat dilihat pada gambar berikut:



**Gambar 1.** Bagan Alir Metode Penulisan Review

## Hasil dan Pembahasan

### *Sistem Penghantaran Obat baru untuk Obat Herbal*

Berdasarkan data yang diperoleh dari penelitian terbaru, dilaporkan bahwa lebih dari 70% obat herbal yang diformulasikan dengan metode konvensional menunjukkan adanya masalah stabilitas, kelarutan pada lipid yang rendah, keterbatasan bioavailabilitas, stabilitas yang buruk terhadap asam lambung, metabolisme yang buruk oleh efek mikroflora usus dan penyerapan yang buruk di dinding usus, factor ini juga yang menyebabkan sering terjadinya kegagalan dalam uji klinis pada penelitian obat herbal<sup>8,9</sup> . Penelitian terkait sistem penghantaran obat untuk obat herbal terus dilakukan,

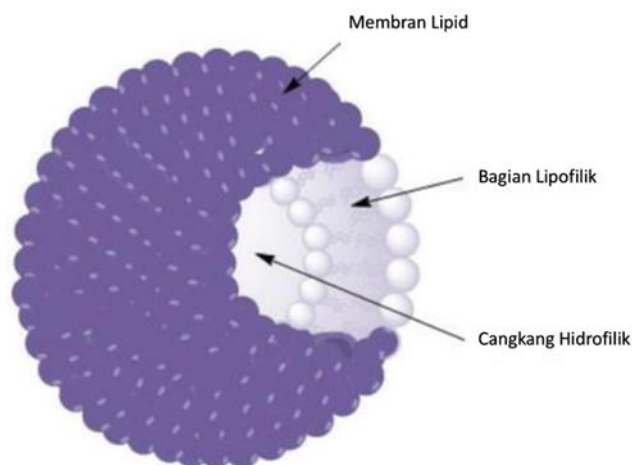
Sistem penghantaran obat baru yang digunakan untuk obat herbal harus dapat memastikan zat aktif obat herbal ke tempat kerjanya dengan kecepatan yang dapat dimodifikasi sesuai dengan kebutuhan tubuh atau farmakologi dari penyakit, selama periode pengobatan<sup>10</sup>. Berbagai sistem penghantaran obat baru yang telah digunakan untuk obat herbal dan fitokimia dapat secara luas diklasifikasikan ke dalam kelompok berikut<sup>11</sup>.

1. Sistem penghantaran vesikular, yang meliputi liposom, fitosom, etosom, transferosom.
2. Sistem penghantaran partikulat, yang meliputi mikrosfer dan nanopartikel-

### *Sistem Penghantaran Vesikular*

#### *Liposom*

Liposom adalah sistem penghantaran obat biodegradable, koloid dengan bentuk bulat dengan diameter 0,05-5,0  $\mu$ m, terdiri dari membran lipid bilayer yang menjebak inti berair<sup>12</sup>. Istilah liposom berasal dari dua kata Yunani: "Lipos" berarti gemuk dan "Soma" berarti tubuh<sup>13</sup>. Liposom adalah vesikel terbuat dari bahan yang sama dari sel selaput. Biasanya ini terdiri dari fosfolipid, molekul yang terdiri ekor dan bagian kepala<sup>14</sup>. Keuntungan yang diterima dari penggunaan liposom yaitu peningkatan kelarutan, indeks terapeutik, mencapai kemampuan untuk menargetkan organ, mengurangi toksisitas dan resistensi multikomponen<sup>15</sup>. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa untuk obat herbal yang diformulasikan menjadi liposom memberikan hasil yang baik dengan adanya peningkatan stabilitas, bioavailabilitas dan penurunan efek samping<sup>16,17</sup>. Struktur Liposom dapat dilihat pada Gambar 2<sup>18</sup>. Beberapa obat herbal yang diformulasikan menjadi liposom sebagai sistem penghantaran obat, disebutkan pada Tabel 1<sup>19,20,21,22,23</sup>.



**Gambar 2.** Struktur Liposom<sup>18</sup>

**Tabel 1.** Sistem penghantaran liposom pada ekstrak herbal

| Ekstrak Herbal                         | Tujuan                                            | Aplikasi biomedis                       | Eksipien yang digunakan                                                               | Hasil Efektivitas                                                                                                                    | Pustaka |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <i>Rosmarinus officinalis</i> extract  | penambah penetrasi yang lebih baik                | Plester luka                            | Hydrogenated Soybean Phosphatidylcholine (HSP) dan kolesterol                         | 30% lebih baik dibandingkan formulasi konvensional                                                                                   | (19)    |
| <i>Nuxvomica</i>                       | Peningkatan stabilitas                            | Anti-tumor, analgesik dan antiinflamasi | Hydrogenated soybean phosphatidylcholine (HSPC) dan soybean phosphatidylcholine (SPC) | Pembuatan herbal liposom, dapat meningkatkan stabilitas alkaloid dalam darah                                                         | (20)    |
| <i>Silybum marianum</i> (Silymarin)    | Peningkatan aktivitas                             | Hepatoprotektif                         | Kolesterol dan disetilfosfat                                                          | mengatasi masalah ketidakstabilan yang biasa terjadi di GIT dan meningkatkan kelarutan SLM dalam air sehingga meningkatkan aktivitas | (21)    |
| <i>Capsicum frutescens</i> (Capsaicin) | Peningkatan permeasi dan perpanjangan efek terapi | Neuropathy, Neuralgia, arthritis        | 75:20:5 (DPPC:Cholesterol:DSPE/PEG2000)                                               | Peningkatan aktivitas dan selektivitas                                                                                               | (22)    |
| Tamarind Seed Oil                      | meningkatkan aktivitas                            | Anti diabetik                           | Kolesterol : soya lesitin (1:1)                                                       | Pelepasan obat secara invitro meningkat hingga 44,45%                                                                                | (23)    |

### Fitosom

*Phyto-phospholipid Complex* atau dikenal sebagai fitosom merupakan kompleks yang terbuat dari ikatan hydrogen antara fitokonstituen dengan fosfolipid yang mampu menunjang stabilitas fisik dan menunjang absorpsi obat herbal<sup>24</sup>. Dalam fitosom, kompleksasi fosfolipid dan komponen tanaman aktif yang larut dalam air melibatkan pembentukan ikatan kimia dan karenanya lebih stabil. Sedangkan pada liposom tidak

terbentuk ikatan kimia; molekul fosfatidilkolin hanya mengelilingi komponen yang larut dalam air<sup>25</sup>. Perbedaan fitosom dan liposom terletak pada terjadinya ikatan kimia antara fosfatidilkolin dengan obat dalam sistem penghantaran obat tersebut. Beberapa obat herbal yang diformulasikan menjadi fitosom sebagai sistem penghantaran obat, disebutkan pada Tabel 2<sup>26,27,28,29,30,31</sup>.

**Tabel 2.** Sistem penghantaran fitosom pada ekstrak herbal

| <b>Ekstrak Herbal dan zat aktif</b>            | <b>Tujuan</b>                                        | <b>Aplikasi biomedis</b>                   | <b>Eksipien yang digunakan</b>            | <b>Hasil Efektivitas</b>                                                                                                                                     | <b>Pustaka</b> |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <i>Centella asiatica</i> (alkaloid)            | Mengurangi fenomena histopatologi                    | Antiinflamasi                              | Fosfatidilkolin, dioksan                  | Menghambat degradasi dari efek lintas pertama dihati                                                                                                         | (26)           |
| <i>Curcuma domestica</i> Vahl. (Curcumin)      | Peningkatan keamanan dan efektivitas                 | Anti-kanker                                | Fosfatidilkolin Diklorometana n-heksan    | Fitosom pada dosis ekuivalen 100 mg/kg kurkumin menunjukkan pemulihan kerusakan hati lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa kurkumin dosis ganda (200 mg/kg) | (27)           |
| Quersetin                                      | Peningkatan stabilitas                               | Anti-covid                                 | Fosfatidilkolin (PC) dan kolesterol (CH). | meningkatkan stabilitas fisik nano phytosome selama lebih dari tiga minggu.                                                                                  | (28, 29)       |
| <i>Ginkgo biloba</i> (flavonoid dan terpenoid) | Peningkatan stabilitas dan memperpanjang efek terapi | Melindungi lapisan otak dan pembuluh darah | Fosfatidilkolin Etanol anhidrat           | meningkatkan penyerapan konstituen flavonoid dan terpena secara signifikan dibandingkan dengan ekstrak bebas                                                 | (30,31)        |

## Etosom

Etosom adalah vesikel yang terdiri dari fosfolipid dan konsentrasi etanol yang tinggi<sup>32</sup>. Konsentrasi etanol yang tinggi dalam etosom meningkatkan permeabilitasnya melalui kulit dengan fluidisasi lipid kulit<sup>33,34</sup>. Pembawa ini dapat menembus kulit secara mendalam yang mengarah pada peningkatan pengiriman obat ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam dan bahkan ke dalam sirkulasi darah<sup>35</sup>. Beberapa obat herbal yang diformulasikan menjadi etosom sebagai sistem penghantaran obat, disebutkan pada Tabel 3<sup>36,37,38</sup>.

**Tabel 3.** Sistem penghantaran Etosom pada ekstrak herbal

| Ekstrak Herbal              | Tujuan                     | Aplikasi biomedis             | Eksipien yang digunakan                        | Hasil Efektivitas                                                                                                                                                     | Pustaka |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <i>Zingiber officianale</i> | Mengurangi tosisitas       | Merangsang Pertumbuhan rambut | Lesitin kedelai Etanol 90%                     | Pertumbuhan rambut lebih cepat                                                                                                                                        | (36)    |
| <i>centella asiatica</i>    | Meningkatkan penetrasi     | Anti inflamasi                | Lesitin kedelai Etanol 70%                     | Kedalaman penetrasi kumulatif krim etosomal dan non-etosomal masing-masing adalah 3651.271±37.579 dan 2873.016±36.850 g/cm <sup>2</sup> .                             | (37)    |
| <i>Glycyrrhiza glabra</i>   | Pelepasan yang diperlambat | Anti acne                     | Fosfolipid 100S Etanol : metanol Buffer pH 7,4 | %CDR dari formulasi etosom yang dioptimalkan ditemukan menjadi 71,64 ± 3,24%, mempertahankan pelepasan obat yang lama dan memberikan stabilitas kimia pada formulasi. | (38)    |

### Transferosom

Transferosom adalah vesikel fosfolipid yang terutama digunakan sebagai pembawa untuk pengiriman obat secara transdermal. Formulasi transferosom meliputi fosfolipid yang bertindak sebagai bahan pembentuk vesikel, surfaktan untuk memberikan fleksibilitas, alkohol sebagai pelarut dan zat penyangga sebagai media pembasah<sup>39,40</sup>. Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa penggunaan transferosome ini menghasilkan penyerapan yang lebih baik<sup>41,42</sup>. Beberapa obat herbal yang diformulasikan menjadi Transferosome sebagai sistem penghantaran obat, disebutkan pada Tabel 4<sup>43,44,45</sup>.

**Tabel 4.** Sistem penghantaran Transferosom pada ekstrak herbal

| Ekstrak Herbal                         | Tujuan                                                               | Aplikasi biomedis                | Eksipien yang digunakan                                | Hasil Efektivitas                                                                                                                       | Pustaka |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <i>Parkia speciosa Hassk</i>           | Untuk meningkatkan kemampuan ekstrak untuk menembus membran biologis | Anti diabetik                    | Lesitin<br>Tween 80<br>Etanol 96%<br>Buffer fosfat 7,4 | menunjukkan persentase efisiensi penyerapan yang tinggi (91,688%) dan stabilitas yang lebih baik.                                       | (43)    |
| <i>Berberis aristata</i>               | Peningkat efektivitas dan penetrasi                                  | Anti psoriatik dan antiinflamasi | Tween 80<br>Span 80<br>Sodium deoksikolat              | Ekstrak gel konvensional (33.5%) gel transferosom (55.76%), menghasilkan peningkatan aktivitas anti-inflamasi.                          | (44)    |
| <i>Capsicum frutescens</i> (Capsaicin) | Peningkatan penetrasi                                                | Anti artritis                    | Fosfatidilkolin<br>Tween 80<br>Etanol 90%              | Aktivitas penghambatan yang lebih baik (dalam mengurangi radang sendi dan peradangan terkait) daripada formulasi Thermagel konvensional | (45)    |

*Sistem Penghantaran Partikulat**Mikrosfer dan Mikro kapsul*

Mikrosfer adalah partikel bulat berukuran 1-1000 m, di mana obat terdispersi secara merata dalam matriks polimer dan dilepaskan mengikuti kinetika orde pertama. Penggunaan polimer mikrosfer dan mikro kapsul sebagai pembawa zat aktif memungkinkan untuk mencapai pelepasan terkontrol atau berkelanjutan, perbedaan keduanya terlihat pada bentuk mikrosfer yang tidak memiliki dinding atau selubung yang jelas terlihat<sup>46,47</sup>. Penggunaan pembawa seperti mikrosfer dan mikro kapsul sarat dengan ekstrak herbal karena dapat mengatasi keterbatasan formulasi konvensional dengan meningkatkan kelarutan, aktivitas farmakologis dan bioavailabilitas<sup>48,49</sup>. Beberapa obat herbal yang diformulasikan menjadi Mikrosfer dan Mikro kapsul sebagai sistem penghantaran obat, disebutkan pada Tabel 5<sup>50,51,52,53</sup>.

**Tabel 5.** Sistem penghantaran Mikrosfer dan Mikro kapsul pada ekstrak herbal

| Ekstrak Herbal/Metabolit Aktif                                                                                                  | Sistem Penghantaran Obat | Tujuan                                                    | Aplikasi biomedis       | Eksipien yang digunakan                                  | Hasil Efektivitas                                                                                                          | Pustaka |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <i>Calendula officinalis flower extract</i>                                                                                     | Mikrosfer                | Sediaan lepas lambat                                      | Pulmonary Hypertension  | (water-in-oil emulsion) gelatin kolagen paraffin span 85 | Efektivitas pemuatan ekstrak bunga <i>Calendula officinalis</i> ke dalam mikrosfer berkisar antara 25 mg/g hingga 45 mg/g, | (50)    |
| containing <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Trigonella foenum</i> and <i>Anethum graveolens</i> extracts | Mikro kapsul             | Meningkatkan stabilitas dan peningkatan kelarutan         | Merangsang produksi ASI | Sodium tripolifosfat Kitosan                             | EE% sebesar 83,054 %. Hasil ini jauh lebih tinggi dibanding metode konvensional (53,03%)                                   | (51)    |
| <i>Cassia fistula</i>                                                                                                           | Microenkapsulasi         | Peningkatan stabilitas dan formulasi Sediaan lepas lambat | Antibakteri             | Kitosan                                                  | Didapatkan hasil bahwa mikroenkapsulasi <i>Cassia fistula</i> lebih stabil                                                 | (52)    |

|                         |           |                                         |                   |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
|-------------------------|-----------|-----------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <i>Lactuca sativa L</i> | Mikrosfer | formulasi<br>Sediaan<br>lepas<br>lambat | Anti<br>inflamasi | Etil<br>selulosa<br>Asetonitril<br>Kloroform<br>Tween 80 | Didapatkan<br>hasil<br>pengurangan<br>pembengkakan<br>yang sama baik<br>dengan<br>sediaan yang<br>telah ada<br>dipasaran (gel<br>diklofenak)<br>dengan besar<br>pada hari ke 0<br>pada standar<br>$0.236 \pm 0.021$<br>dan pada<br>mikrosfer<br>lactuca $0.236 \pm 0.021$ | (53) |
|-------------------------|-----------|-----------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

### Nanopartikel

Nanopartikel adalah partikel berukuran submikron berdiameter sekitar 200 nm yang terdiri dari polimer yang dapat terurai dan tidak dapat terurai. Keuntungan dari nanopartikel termasuk peningkatan stabilitas, penyimpanan jangka panjang, peningkatan kelarutan komponen, peningkatan penyerapan obat yang dimasukkan dan pengurangan dosis dan efek samping terkait dosis. Nanopartikel dapat digunakan untuk pelepasan terkontrol serta untuk menargetkan obat ke jaringan atau organ tertentu<sup>54</sup>. Beberapa obat herbal yang diformulasikan menjadi Nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, disebutkan pada Tabel 6<sup>55,56,57</sup>..

**Tabel 6.** Sistem penghantaran Mikrosfer dan Mikro kapsul pada ekstrak herbal

| Ekstrak<br>Herbal/Metabolit<br>Aktif | Tujuan                                         | Aplikasi<br>biomedis   | Eksipien<br>yang<br>digunakan | Hasil Efektivitas                                                                                                                                           | Pustaka |
|--------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <i>Stachys<br/>Lavandulifolia</i>    | peningkat<br>kelarutan<br>Sustained<br>release | Aktivitas<br>katalitik | $\text{Fe}_3\text{O}_4$       | Jika<br>dibandingkan<br>dengan metode<br>konvensional<br>metode ini<br>melepaskan zat<br>aktif lebih lambat<br>namun dengan<br>penetrasi yang<br>lebih baik | (55)    |

| <i>Cinnamon zeylanicum extract</i> | Meningkatkan aktivitas antioksidan                                     | Antioksidan                    | AgNO <sub>3</sub> pelarut (air, etanol, dan dimetil. sulfoksida (DMSO)) | Menghasilkan nilai antioksidan yang lebih tinggi pada pelarut DMSO     | (56) |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------|
| <i>Zedoary turmeric oil</i>        | Meningkatkan stabilitas dan efektivitas anticancer dan hepatoprotektif | Antikanker dan hepatoprotektif | Kitosan<br>Gliserin<br>monostearat<br>Gliserol<br>Tween                 | Rilis durasi CS-ZTO-SLN 3 kali lipat lebih lama dari SLN tanpa kitosan | (57) |

## Kesimpulan

Penggunaan tanaman herbal sebagai obat ini merupakan jawaban dari kekhawatiran terkait efek samping yang ditimbulkan oleh obat sintesis namun memiliki efek terapi yang mendekati atau sama dengan obat sintesis. Penerapan sistem penghantaran obat baru untuk obat herbal telah digunakan untuk tujuan peningkatan bioavailabilitas, peningkatan kelarutan dan permeabilitas yang masih menjadi permasalahan dari obat herbal. Namun, dengan adanya sistem penghantaran yang tepat maka akan menjadi solusi dari permasalahan tersebut. Beberapa penelitian dilaporkan bahwa banyak tanaman yang telah menunjukkan efek terapeutik yang meningkat pada dosis yang sama atau kurang ketika dimasukkan ke dalam sistem penghantaran obat baru dibandingkan dengan ekstrak dengan metode konvensional. Penggunaan teknologi pengiriman obat untuk obat herbal telah terbukti dapat meminimalkan metabolisme prasistemik, degradasi obat di saluran pencernaan, distribusi/akumulasi obat di non jaringan dan organ target serta mengurangi efek samping dan meningkatkan kemanjuran terapi. Oleh karena itu, ada potensi besar dalam pengembangan sistem penghantaran obat baru untuk obat-obatan herbal sebagai pilihan obat dalam berbagai macam terapi.

## Daftar Pustaka

1. Luo, H., Vong, C.T., Chen, H. *et al.* 2019. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine. *Chin Med* 14, 48. <https://doi.org/10.1186/s13020-019-0270-9>
2. WHO. Progress Report by the Director General. Geneva: World Health Organization; 1991 Mar. Report No.: 444/20-22
3. Chavda VP, Ertas YN, Walhekar V, Modh D, Doshi A, Shah N, *et al.* 2021. Advanced Computational Methodologies Used in the Discovery of New Natural Anticancer Compounds. *Front Pharmacol.* 12:702611. doi:10.3389/fphar.2021.702611

4. Welz, A.N., Emberger-Klein, A. & Menrad, K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complement Altern Med* **18**, 92 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2160-6>
5. Ong YS, Saiful Yazan L, Ng WK, et al. Thymoquinone loaded in nanostructured lipid carrier showed enhanced anticancer activity in 4T1 tumor-bearing mice. *Nanomedicine*. 2018;13(13):1567–1582. doi:10.2217/nnm-2017-0322
6. Hajialyani, M., Tewari, D., Sobarzo-Sánchez, E., Nabavi, S. M., Farzaei, M. H., & Abdollahi, M. (2018). Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: therapeutic targets and drug delivery systems. *International journal of nanomedicine*, 13, 5023–5043. <https://doi.org/10.2147/IJN.S174072>
7. Awad A, Al-Shaye D. Public awareness, patterns of use and attitudes toward natural health products in Kuwait: a cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med*. 2014; [cited 2017 Apr 11]; 14. Available from: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-14-105>.
8. Chauhan P, Tyagi BK. Herbal novel drug delivery systems and transferosomes. *J Drug Delivery Ther*. 2018;8(3):162–168. doi:10.22270/jddt.v8i3.1772
9. Sandhiya, V., Ubaidulla, U. A review on herbal drug loaded into pharmaceutical carrier techniques and its evaluation process. *Futur J Pharm Sci* 6, 51 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00050-0>
10. Rohilla R, Garg T, Goyal AK, Rath G. Herbal and polymeric approaches for liver-targeting drug delivery: novel strategies and their significance. *Drug Deliv*. 2016;23(5):1645–1661. doi:10.3109/10717544.2014.945018
11. Thomford, N.E.; Senthebane, D.A.; Rowe, A.; Munro, D.; Seele, P.; Maroyi, A.; Dzobo, K. Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1578. <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>
12. Ben-Shabat, S., Yarmolinsky, L., Porat, D. et al. Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug Deliv. and Transl. Res.* **10**, 354–367 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00691-6>
13. Salunkhe, V. R., Patil, P. S., Wadkar, G. H. and Bhinge, S. D. (2021) "Herbal Liposomes: Natural Network for Targeted Drug Delivery System", *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(29B), pp. 31-41. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i29B31586.
14. Sharma P, Verma S, Misri P, Global need for novel herbal drug formulations, *Int. J. Pharmacog. Phytochem. Res.* 2016;8:1535-1544.
15. Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal drug delivery systems: An update review, *Curr. drug deliv.* 2007;4:297-305.
16. Verma N, Roshan A, liposomes: A targeted drug delivery system, *AMS.* 2015;2:65-70.
17. Singh RP, Singh SG, Naik H, Jain D, Bisla S (2014) Herbal excipients in novel drug delivery system. *Int J Comprehensive Pharm* 2:1–7
18. Gregoriadis, Gregory. 2017. *Liposome Technology*. 1<sup>st</sup> edition. England : CRC Press.

19. Aslan, İ. & Kurt, A. A. (2021). In-vitro comparison release study of novel liposome and conventional formulation containing *Rosmarinus officinalis* extract . *Current Perspectives on Medicinal and Aromatic Plants (CUPMAP)* , 4 (1) , 13-21 . DOI: 10.38093/cupmap.848115
20. Chen, Jun & Zhang, Ting & Cai, Baochang & Chen, Minglei & Fang, Yun. 2010. Pharmaceutical properties of novel liposomes containing total alkaloids from seed of *Strychnos nux-vomica*. *Zhongguo Zhong yao za zhi* = *Zhongguo zhongyao zazhi* = *China journal of Chinese materia medica*. 35. 35-9. 10.4268/cjcmm20100107.
21. Di Costanzo, A., & Angelico, R. 2019. Formulation Strategies for Enhancing the Bioavailability of Silymarin: The State of the Art. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(11), 2155. <https://doi.org/10.3390/molecules24112155>
22. Al-Samydai, A., Alshaer, W., Al-Dujaili, E., Azzam, H., & Aburjai, T. (2021). Preparation, Characterization, and Anticancer Effects of Capsaicin-Loaded Nanoliposomes. *Nutrients*, 13(11), 3995. <https://doi.org/10.3390/nu13113995>
23. Singh, Aditya. Shubhrat maheshwari. 2020. Extraction, Development, and Characterization of Tamarind Seed Oil Based Liposome. *International Journal of Pharmaceutical Research* | Jul - Sep 2020 | Vol 12 | Issue 3
24. W. He, Y. Du, W. Zhou, C. Yao, X. Li, Redox-sensitive dimeric camptothecin phosphatidylcholines-based liposomes for improved anticancer efficacy, *Nanomedicine* 14 (2019) 3057–3074.
25. Amit P., Tanwar YS., Rakesh S., Poojan P. 2013. Phytosome : Phytolipid Drug Delivery System for Improving Bioavailability of Herbal Drug. *J. Pharm. Sci. Biosci. Res.* Vol 3(2): 51–57
26. Ju Ho P, Jun Sung J, Ki Cheon K, Jin Tae H. Anti-inflammatory effect of *Centella asiatica* phytosome in a mouse model of phthalic anhydride-induced atopic dermatitis. *Phytomedicine*. 2018 Apr 1;43:110-119. doi: 10.1016/j.phymed.2018.04.013. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29747743.
27. Pastorelli, Davide; Fabricio, Aline S.C.; Giovanis, Petros; D'Ippolito, Simona; Fiduccia, Pasquale; Soldà, Caterina; Buda, Andrea; Sperti, Cosimo; Bardini, Romeo; Da Dalt, Gianfranco; Rainato, Giulia; Gion, Massimo; Ursini, Fulvio (2018). *Phytosome complex of Curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. Pharmacological Research*, (), S1043661818301609–. doi:10.1016/j.phrs.2018.03.013
28. Di Pierro F, Khan A, Bertuccioli A, Maffioli P, Derosa G, Khan S, et al. Quercetin Phytosome® as a potential candidate for managing COVID-19. *Minerva Gastroenterol* 2021;67:190-5. DOI: 10.23736/S2724-5985.20.02771-3
29. Rasaie, Solmaz., Saeed Ghanbarzadeh., Maryam Mohammadi., Hamed Hamishehkar. 2014. Nano Phytosomes of Quercetin: A Promising Formulation for Fortification of Food Products with Antioxidants. *Pharmaceutical sciences*, 2014, 20, 96-101

30. Alharbi, Waleed S., Fahad A. Almughem., Alshaimaa M. Almehmady., Somayah J. Jarallah .,Wijdan K. Alsharif., Nouf M. Alzahrani 2 and Abdullah A. Alshehri. 2021 Phytosomes as an Emerging Nanotechnology Platform for the Topical Delivery of Bioactive Phytochemicals. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1475
31. Rimkiene, Laura., Juste Baranauskaite., Mindaugas Marksa., Laurynas Jarukas and Liudas Ivanauskas.2021. Development and Evaluation of Ginkgo biloba L. Extract Loaded into Carboxymethyl Cellulose Sublingual Films. *Appl. Sci.* 2021, 11(1), 270; <https://doi.org/10.3390/app11010270>
32. Gangwar S, Singh S, Garg G. Ethosomes: A novel tool for drug delivery through skin. *J Pharm Res.* 2010; 3(4): 688-691.
33. Singh, M. P., Nayak, A., & Pal, J. A. (2019). Ethosome: A Novel Approaches for Herbal Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 10(6).
34. Pandey, Vikas, Dilip Golhani, and Rajesh Shukla. 2014. Ethosomes: versatile vesicular carriers for efficient transdermal delivery of therapeutic agents. *Drug Delivery, Early Online*: 1–15
35. Solomon CU, Onuoha I (2013) Preliminary phytochemical screening of different solvent extracts of stems bark and roots of *Dennetia tripetala*. *Asian J Plant Sci Res* 3(3):10–13
36. Sasindran, S., Easwaran, M., Shyamala, G., Karuppaiah, A., Siram, K., & Veintramuthu, S. (2019). *Phytochemical screening and cytotoxicity evaluation of crude extracts: Toxicity comparison of crude extracts and its ethosomal formulations*. *Journal of Cosmetic Dermatology*. doi:10.1111/jocd.13234
37. Dewi, A. D. S. P., Jufri, M., & Iskandarsyah (2018). Development and In Vitro penetration test of ethosomal cream-containing pegagan (centella asiatica) herbal extract. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(Special Issue 1), 120-125. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018.v10s1.25>
38. Hyder, Imran & Naseer, Arif & Ahmad, Adil. (2021). In Vitro Assessment of Herbal Topical Ethosomal Gel Formulation for the Treatment of Acne vulgaris. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*. 8. 10.21276/apjhs.2021.8.4.17.
39. Chauhan P, Tyagi B. HERBAL NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS AND TRANSFERSOMES. *JDDT* [Internet]. 2018 [cited 29May2022];8(3):162-8. Available from: <http://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/1772>
40. Chen Rong-Ping, Chavda Vivek P., Patel Aayushi B., Chen Zhe-Sheng. 2022. Phytochemical Delivery Through Transfersosome (Phytosome): An Advanced Transdermal Drug Delivery for Complementary Medicines. *Frontiers in Pharmacology*. Vol 12
41. Ascenso, A., Raposo, S., Batista, C., Cardoso, P., Mendes, T., Praça, F. G., et al. (2015). Development, Characterization, and Skin Delivery Studies of Related Ultradeformable Vesicles: Transfersomes, Ethosomes, and Transethosomes. *Int. J. Nanomedicine* 10, 5837–5851. doi:10.2147/IJN.S86186
42. Ikasari ED, Fudholi A, Martono S, Marchaban (2015) Compartemental modelling approach of floatingmucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo. *Int J Pharma Sci Res* 6(8): 1169–1178.

43. Fitrya, Fitrya., Najma Annuria Fithri., Mesri Winda., Muharni Muharni. 2020. Ethanol extract of *Parkia speciosa* Hassk. loaded transfersome: Characterization and optimization. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 8 (3), 167-176, 2020 ISSN 0719-4250
44. Nimisha, Rizvi, D. A., Fatima, Z., Neema, & Kaur, C. D. (2017). Antipsoriatic and Anti-inflammatory Studies of *Berberis aristata* Extract Loaded Nanovesicular Gels. *Pharmacognosy magazine*, 13(Suppl 3), S587–S594. <https://doi.org/10.4103/pm.pm.210.17>
45. Hammed Tanimowo Aiyelabegan, Malihe Ebadi, Gholam Ali Kardar, Nasrin Lotfibakhshaiesh, Farid Abedin Dorkoosh, Somayeh Ebrahimi\_Barough, Esmaeil Sadroddiny. (2020) [k-Casein upregulates osteogenic differentiation on bone marrow mesenchymal stem cells cultured on agarose microcarriers](#). *International Journal of Polymeric Materials* 69:6, pages 373-380.
46. Teekamp, N.; Van Dijk, F.; Broesder, A.; Evers, M.; Zuidema, J.; Steendam, R.; Post, E.; Hillebrands, J.L.; Frijlink, H.W.; Poelstra, K.; Beljaars, L.; Olinga, P.; Hinrichs, W.L.J. (2017). *Polymeric microspheres for the sustained release of a protein-based drug carrier targeting the PDGF $\beta$ -receptor in the fibrotic kidney*. *International Journal of Pharmaceutics*, 534(1-2), 229–236. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.072
47. Xi Liang, Li Xie, Qingyuan Zhang, Ge Wang, Siyuan Zhang, Mingyan Jiang, Ruitao Zhang, Ting Yang, Xingyu Hu, Ziyang Yang, Weidong Tian, 2022. Gelatin methacryloyl-alginate core-shell microcapsules as efficient delivery platforms for prevascularized microtissues in endodontic regeneration, *Acta Biomaterialia*, Volume 144. Pages 242-257, ISSN 1742-7061, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.03.045>.
48. Raj H, Sharma S, Sharma A, Verma K, Chaudhary A. A Novel Drug Delivery System: Review on Microspheres. *JDDT* [Internet]. 15Apr.2021 [cited 16Jun.2022];11(2-S):156-61. Available from: <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/4792>
49. Agnihotri, Nitika & Mishra, Ravinesh & Goda, Chirag & Arora, Manu. (2012). Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery: A Review. *Indo Global J Pharm Sci*. 2. 1-20.
50. Kozłowska, Justyna; Stachowiak, Natalia; Prus, Weronika (2019). *Stability studies of collagen-based microspheres with Calendula officinalis flower extract*. *Polymer Degradation and Stability*, 163(), 214–219. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2019.03.015
51. Yousefi, Mojtaba; Khorshidian, Nasim; Mortazavian, Amir Mohammad; Khosravi-Darani, Kianoush (2019). *Preparation optimization and characterization of chitosan-tripolyphosphate microcapsules for the encapsulation of herbal galactagogue extract*. *International Journal of Biological Macromolecules*, doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.08.122
52. Suryavanshi, Vandana Singh; Maharana, Tungabidya, Jagtap, Pratik Kumar. 2022. Microencapsulation of Cassia Fistula Flower Extract with Chitosan and its Antibacterial Studies. *Current Drug Delivery*.

53. Gyawali, R., Ghimire, A., Khatiwada, A., Niraula, P., Sharma, U., & Thapa, R. (2020). Anti-inflammatory, Anxiolytic and Antioxidant Property of *Lactuca sativa* L and Formulation of Microspheres Loaded Sustained Release Anti-inflammatory Gel. *Journal of Nepal Chemical Society*, 41(1), 8–15. <https://doi.org/10.3126/jncs.v41i1.30371>
54. Moradi Seyed Zachariah, Momtaz Saeideh, Bayrami Zahra, Farzaei Mohammad Hosein, Abdollahi Mohammad. 2020. Nanoformulations of Herbal Extracts in Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. Vol 8 DOI=10.3389/fbioe.2020.00238. ISSN=2296-4185
55. Shahriari, Marjan; Veisi, Hojat; Hekmati, Malak; Nemmati, Saaba (2018). *In situ green synthesis of Ag nanoparticles on herbal tea extract ( Stachys lavandulifolia )-modified magnetic iron oxide nanoparticles as antibacterial agent and their 4-nitrophenol catalytic reduction activity. Materials Science and Engineering: C, ()*, S0928493117337487–. doi:10.1016/j.msec.2018.04.044
56. M. Bala Chennaiah;K. Dilip Kumar;B. Sudheer Kumar;Srinivasa Rao Tanneeru; (2021). *Characterisation of zinc oxide nanoparticles–herbal synthesised coated with cimium tenuiflorum advances in Materials and Processing Technologies, ()*, – . doi:10.1080/2374068x.2021.1934642
57. Yang, B., Jiang, J., Jiang, L., Zheng, P., Wang, F., Zhou, Y. Wang, Q. (2020). Chitosan mediated solid lipid nanoparticles for enhanced liver delivery of zedoary turmeric oil in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules*, 149, 108–115. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.01.2

