

# Literature Review: The Effect of Preparation Methods on the Entrapment Efficiency of Herbal Extract Phytosomes

Aliza Salsabila Ramadhani<sup>1\*</sup> & Windah Anugrah Subaidah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

## Article History

Received : June 29<sup>th</sup>, 2025

Revised : July 10<sup>th</sup>, 2025

Accepted : July 12<sup>th</sup>, 2025

\*Corresponding Author: Aliza

Salsabila Ramadhani,

Program Studi Farmasi,

Fakultas Kedokteran dan Ilmu

Kesehatan, Universitas

Mataram, Mataram, Indonesia;

Email: alizasdaily@gmail.com

**Abstract:** Improving the bioavailability of hydrophilic bioactive compounds in herbal medicines has become a key focus in pharmaceutical research, prompting interest in phytosome formulation strategies. This literature review examines how phytosome preparation methods influence entrapment efficiency (EE) to overcome this limitation. The study employed a literature review methodology, sourcing 13 peer-reviewed articles sourcing (2015–2025) from Google Scholar, PubMed, and Science Direct using keywords: phytosome, entrapment efficiency, herbal extract, *thin-layer* hydration, and *antisolvent precipitation*. Articles were selected based on inclusion criteria, namely studies discussing phytosome preparation methods, providing entrapment efficiency (EE) data, available in full-text format, published within the last 10 years, and written in either English or Indonesian. Analysis revealed that *antisolvent precipitation* consistently achieved high EE (>85%), while *thin-layer* hydration showed variable outcomes (14–99%) dependent on parameter optimization. Critical success factors included extract-phospholipid ratios (1:1–1:5), chemical interactions (hydrogen bonding), and temperature control (<60°C). This study concludes that optimized preparation methods significantly enhance phytosomal EE, recommending strict standardization of process parameters to advance herbal pharmaceutical development.

**Keywords:** Antisolvent precipitation, entrapment efficiency, herbal extract, phytosome, solvent evaporation, thin-layer hydration.

## Pendahuluan

Indonesia merupakan negara yang memiliki potensi besar untuk memproduksi bahan alam dalam sss (flavonoid) hanya terserap 1–17% *in vivo* akibat permeabilitas membran yang buruk (Olfati *et al.*, 2025). Contoh lain adalah kurkumin yang memiliki bioavailabilitas oral <1% (Hewlings & Kalman, 2017). Tantangan ini memerlukan strategi formulasi khusus dalam bentuk sistem penghantaran obat seperti. Fitosom adalah kompleks fosfolipid-senyawa herbal (seperti flavonoid/fenolik hidrofilik) yang terbentuk melalui ikatan hidrogen, mengubah sifat senyawa aktif menjadi amfifilik sehingga mampu menembus membran biologis lipofilik (Xu *et al.*, 2024). Metode preparasi yang umum

digunakan diantaranya adalah *Thin layer hydration*, *Solvent evaporation* dan *Antisolvent precipitation* (Dewi *et al.*, 2024) di mana masing-masing metode dapat menghasilkan *entrapment efficiency* (EE) yang berbeda-beda.

Efisiensi penjerapan (EE) fitosom dipengaruhi oleh jenis ekstrak dan metode preparasinya. Pada metode antisolvent precipitation, EE ekstrak *Sonneratia alba* dan *Adiantum capillus-veneris* masing-masing sebesar 82,4% dan 98,4%. Metode solvent evaporation menghasilkan EE 40–60% pada kurkumin, namun mencapai 95,63% pada Silymarin. Sementara itu, metode thin layer hydration menunjukkan hasil sebesar 99,67% pada *Chromolaena odorata* (L.) dan 83,3% pada *Andrographis paniculata*. Variasi entrapment efficiency (EE) yang ditemukan

meskipun menggunakan metode preparasi yang sama menunjukkan bahwa keberhasilan sistem fitosom tidak hanya dipengaruhi oleh metode, tetapi juga oleh faktor lain. Oleh karena itu, tinjauan terhadap pengaruh metode dan faktor pendukung lainnya menjadi penting untuk mengoptimalkan formulasi fitosom herbal.

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh metode preparasi terhadap entrapment efficiency (EE) fitosom dari berbagai ekstrak herbal, serta mengidentifikasi faktor-faktor non-metodik yang turut memengaruhi keberhasilan sistem. Studi ini berkontribusi dalam pengembangan formulasi sediaan berbasis bahan alam melalui pemahaman yang lebih mendalam tentang optimasi kinerja fitosom. Hasil kajian diharapkan menjadi acuan dalam perumusan produk farmasi herbal yang lebih efektif, stabil, dan memiliki bioavailabilitas tinggi, guna mendukung pemanfaatan kekayaan hayati Indonesia dalam industri fitofarmaka.

## Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan adalah metode literatur review artikel yang dilakukan secara online dengan menelusuri database ilmiah (*Google Scholar*, *PubMed*, dan *Science Direct*) yang dipublikasikan antara tahun 2015 sampai dengan 2025. Kata kunci yang digunakan adalah *antisolvent precipitation*; *entrapment efficiency*; *herbal extract*; *phytosome*; *solvent evaporation*; *thin-layer hydration*. Artikel yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi berupa artikel penelitian yang membahas metode preparasi fitosom, dengan hasil uji penjerapan/*Entrapment Efficiency* (EE) dengan teks yang tersedia lengkap (*full text*) berbahasa Indonesia ataupun Inggris dengan waktu terbitan 10 tahun terakhir.

Tahapan seleksi dimulai dengan melakukan *screening* terhadap studi literatur guna mengidentifikasi jurnal yang tersedia dan dapat diakses. Setelah itu, dilanjutkan dengan pemeriksaan judul dan abstrak, serta penelaahan terhadap bagian metode, hasil, pembahasan, dan kesimpulan dari masing-masing. *Screening* dengan menghapus duplikat dan menilai relevansi berdasarkan judul-abstrak, kelayakan melalui pemeriksaan *full-text* berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan hingga terpilih 13 artikel.

Data dianalisis secara kualitatif tematik, dengan fokus pada metode preparasi, bahan herbal, teknik karakterisasi, dan nilai EE. Hasil studi dikelompokkan dan dibandingkan untuk menilai efektivitas metode, lalu divalidasi melalui triangulasi dengan studi pembandingan dan referensi pustaka.

## Hasil dan Pembahasan

Efisiensi penjerapan (*entrapment efficiency*/EE) senyawa aktif dalam fitosom ekstrak herbal merupakan parameter kritis yang dapat dipengaruhi oleh metode preparasi yang digunakan. Beberapa metode yang umum digunakan dalam preparasi fitosom diantaranya adalah hidrasi lapis tipis (*thin-layer hydration*), penguapan pelarut (*solvent evaporation*), dan presipitasi antipelarut (*antisolvent precipitation*) memberikan pengaruh yang berbeda-beda terhadap stabilitas, ukuran partikel, dan bioavailabilitas fitosom. Pemilihan metode optimal harus mempertimbangkan sifat kimia ekstrak herbal target, rasio ekstrak terhadap fosfolipid, serta kontrol ketat terhadap parameter proses seperti suhu, tekanan, dan durasi untuk meminimalkan risiko degradasi senyawa aktif yang cenderung labil.

**Tabel 1.** Hasil penelusuran literatur artikel

| No | Tanaman                                           | Metode Preparasi             | Hasil                                                                                                         | Penulis                       |
|----|---------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1  | <i>Chromolaena odorata</i> (L.)<br>R.M.King&H.Rob | Hidrasi Lapis Tipis          | EE 99,67% pada rasio ekstrak:lesitin 1:3. Fitosom terbentuk optimal.                                          | Ridwan <i>et al.</i> (2024)   |
| 2  | <i>Allium sativum</i> L.                          | Hidrasi Lapis Tipis          | EE 64,88% (rasio 1:1). Efisiensi rendah dipengaruhi kecepatan, suhu, durasi hidrasi, dan konsentrasi lesitin. | Elfiyani <i>et al.</i> (2024) |
| 3  | <i>Tinospora cordifolia</i>                       | Evaporasi Pelarut Fase Balik | EE 82,7% ± 1,6%. Struktur vesikel teratur dan terdefinisi.                                                    | Kumar <i>et al.</i> (2023)    |

|    |                                                                              |                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 4  | Silymarin                                                                    | Evaporasi Pelarut & Hidrasi Lapis Tipis                                                                | EE 95,63% (evaporasi pelarut) dan 97,17% (hidrasi lapis tipis, rasio 1:5). Ukuran partikel 133,53 nm.                                 | Maryana <i>et al.</i> (2015)     |
| 5  | <i>Murraya koenigii</i>                                                      | Presipitasi Antipelarut                                                                                | EE 75,1%. Ukuran partikel 236 nm. Meningkatkan pelepasan zat aktif dan aktivitas antidiabetik <i>in vivo</i> .                        | Rani <i>et al.</i> (2022)        |
| 6  | <i>Lawsonia inermis</i> L.                                                   | Presipitasi Antipelarut                                                                                | EE 97,7% (rasio 1:1). Interaksi ideal antara Lawsone dan fosfolipid.                                                                  | Pratap Singh & Narke (2015)      |
| 7  | <i>Phyllanthus emblica</i> L.                                                | Perbandingan Tiga Metode:<br>- Evaporasi Pelarut<br>- Hidrasi Lapis Tipis<br>- Presipitasi Antipelarut | EE tertinggi: presipitasi antipelarut (66,99%; ukuran partikel 298,53 nm). EE terendah: hidrasi lapis tipis (14,27%).                 | Ridwan <i>et al.</i> (2023)      |
| 8  | Carvacrol                                                                    | Perbandingan Tiga Metode:<br>- Hidrasi Lapis Tipis<br>- Kosolvensi<br>- Salting Out                    | EE tertinggi: hidrasi lapis tipis (96,57%; ukuran partikel 110,1 nm). Metode optimal untuk stabilitas dan homogenitas.                | Tafish <i>et al.</i> (2023)      |
| 9  | <i>Andrographis paniculata</i>                                               | Hidrasi Lapis Tipis                                                                                    | EE 83,3% (rasio 1:2). Ukuran partikel 145,6 nm; zeta potensial - 31,5 mV. Interaksi fosfolipid-senyawa aktif melalui ikatan hidrogen. | Saini <i>et al.</i> (2023)       |
| 10 | <i>Zingiber officinale</i> , <i>Rosa canina</i>                              | Hidrasi Lapis Tipis                                                                                    | EE >80% untuk 6-gingerol dan $\beta$ -karoten. Bioavailabilitas meningkat 2,6× <i>in vivo</i> . Ukuran partikel 190-780 nm.           | Deleanu <i>et al.</i> (2023)     |
| 11 | <i>Acalypha indica</i> , <i>Pergularia daemia</i> , <i>Coleus amboinicus</i> | Presipitasi Antipelarut                                                                                | EE 86,94%. Ukuran partikel 158 nm. Formulasi gel polifitosomal untuk antiinflamasi dan antibakteri.                                   | Vijayakumar <i>et al.</i> (2025) |
| 12 | <i>Adiantum capillus-veneris</i>                                             | Presipitasi Antipelarut                                                                                | EE 98,4%. Ukuran partikel 187,1 nm; pelepasan <i>in vitro</i> 91,49%. Efektif untuk aktivitas antimikroba.                            | Jagtap <i>et al.</i> (2023)      |
| 13 | <i>Muntingia calabura</i> L.                                                 | Evaporasi Pelarut & Hidrasi Lapis Tipis                                                                | EE 68,81% (konsentrasi fosfatidilkolin 1,5%). Ukuran vesikel 419,6 nm. Meningkatkan bioavailabilitas flavonoid.                       | Akib <i>et al.</i> (2021)        |

### Hidrasi Lapis Tipis

Metode thin-layer hydration menunjukkan variabilitas EE terbesar (14,27–99,67%). Pencapaian EE tertinggi terjadi pada fitosom *Chromolaena odorata* (99,67% dengan rasio 1:3), sedangkan EE terendah tercatat pada *Phyllanthus emblica* (14,27%). Perbedaan ini dipengaruhi oleh optimalisasi parameter dimana *Chromolaena odorata* menggunakan kecepatan hidrasi terkontrol dan suhu stabil (Ridwan *et al.*, 2024), sementara itu *Phyllanthus emblica* hanya mencapai EE 14,27% akibat

variasi kecepatan pengadukan yang menyebabkan pembentukan vesikel tidak seragam sehingga mengurangi kapasitas penjerapan (Ridwan *et al.*, 2023). Ketidakkonsistenan juga ditunjukkan penelitian oleh Elfiyani (2024) menggunakan ekstrak *Allium sativum* (EE 64,88%) yang kemungkinan terjadi akibat kecepatan hidrasi, suhu, dan konsentrasi lesitin yang belum optimal (Elfiyani *et al.*, 2024).

Metode ini memerlukan *pre-screening* interaksi ekstrak-fosfolipid melalui

analisis DSC/FTIR sebelum produksi skala besar. Secara umum thin-layer hydration memiliki potensi menghasilkan entrapment efficiency (EE) yang tinggi, namun sangat dipengaruhi oleh kondisi dan sifat kimia ekstrak yang digunakan. Variasi parameter seperti rasio fosfolipid, suhu, dan kecepatan hidrasi menjadi faktor penentu keberhasilan, sehingga diperlukan optimasi proses yang tepat.

### Penguapan Pelarut

Solvent evaporation menghasilkan EE 68,81–97,17% dengan pola dependen rasio. EE tertinggi dicapai silymarin (97,17% pada rasio 1:5), sedangkan EE terendah terjadi pada *Muntingia calabura* (68,81% pada rasio tidak optimal). Keunggulan metode ini terlihat pada keteraturan struktur vesikel *Tinospora cordifolia* (EE 82,7%  $\pm$  1,6%) akibat penguapan pelarut bertahap (Kumar *et al.*, 2023).

Rendahnya EE *Muntingia calabura* (68,81%) disebabkan penggunaan konsentrasi fosfatidilkolin suboptimal (1,5%) (Akib *et al.*, 2021). Studi komparatif menunjukkan peningkatan rasio menjadi 1:3 dapat meningkatkan EE >25%. Metode ini cocok untuk ekstrak termotabil seperti silymarin, tetapi memerlukan modifikasi *reverse phase* untuk senyawa labil seperti kurkumin agar stabilitas senyawa tetap terjaga selama proses formulasi.

### Presipitasi Antipelarut

Antisolvent precipitation merupakan metode paling konsisten (EE >85% pada 5 dari 6 studi). EE tertinggi dicapai *Adiantum capillus-veneris* (98,4%) berkat sistem pelarut diklorometana-heksana dan suhu <60°C (Jagtap *et al.*, 2023). Polifitosom kombinasi tiga ekstrak (*Acalypha indica*, *Pergularia daemia*, *Coleus amboinicus*) juga mencapai EE 86,94% dengan PDI rendah (Vijayakumar *et al.*, 2025).

Konsistensi tinggi metode ini disebabkan mekanisme presipitasi terkontrol yang mencegah degradasi termal. Pada *Murraya koenigii* (EE 75,1%), peningkatan rasio (1:2) dan penambahan stabilizer berpotensi mendorong EE >90% (Rani *et al.*, 2022). Dalam bidang formulasi metode ini ideal untuk ekstrak termolabil dan kombinasi multi-herbal dalam pengembangan sediaan gel/nanopartikel.

### Faktor Penentu Non-Metodik

Keberhasilan entrapment efficiency (EE) pada formulasi fitosom tidak hanya ditentukan oleh metode pembuatan, tetapi juga oleh faktor non-metodik yang bersifat kimiawi dan fisik dari bahan yang digunakan. Faktor-faktor ini dapat menjadi kunci utama dalam optimasi hasil, bahkan ketika parameter metode sudah diatur secara optimal. Komposisi kimia ekstrak, seperti polaritas, kelarutan, dan keberadaan gugus fungsional, sangat memengaruhi interaksi dengan fosfolipid dan stabilitas vesikel yang terbentuk. Ekstrak dengan polaritas tinggi atau banyak gugus hidroksil cenderung kurang stabil dalam matriks fosfolipid, sehingga menurunkan EE meskipun metode sudah dioptimalkan (Cummings *et al.*, 2018; Schaefer *et al.*, 2016).

Selain itu, interaksi molekuler antara ekstrak dan fosfolipid (misal: ikatan hidrogen, gaya van der Waals) menentukan efisiensi penjerapan. Senyawa aktif yang termolabil memerlukan perlakuan khusus, seperti suhu rendah atau modifikasi metode (misal: *reverse phase*), agar tidak terdegradasi selama proses. Stabilitas termal ekstrak menjadi penentu utama dalam pemilihan metode dan parameter proses (Ronsin *et al.*, 2021; Schaefer *et al.*, 2016).

### Kesimpulan

Metode preparasi secara langsung menentukan efisiensi penjerapan (EE) fitosom ekstrak herbal, di mana *antisolvent precipitation* dan *thin-film hydration* yang dioptimasi terbukti paling efektif capai EE >90%. Keberhasilan ini bergantung pada presisi pengaturan rasio ekstrak-fosfolipid, kontrol ketat suhu (<60°C), serta pemilihan pelarut spesifik faktor yang secara langsung.

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih penulis sampaikan terutama kepada pembimbing dan semua pihak yang telah membantu selama penulisan, baik secara langsung maupun secara tidak langsung.

### Referensi

Akib, N., Hendra, N. S., Putri, A. E. P., Armadhani, F. I., Adjeng, A. N. T., & Mahmudah, R. (2021). Preparasi Fitosom

- Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 7(3), 393–404.
- Balkrishna, A., Sharma, N., Srivastava, D., Kukreti, A., Srivastava, S., & Arya, V. (2024). Exploring the Safety, Efficacy, and Bioactivity of Herbal Medicines: Bridging Traditional Wisdom and Modern Science in Healthcare. *Future Integrative Medicine*, 3(1), 35–49. <https://doi.org/10.14218/fim.2023.00086>
- Batistuta, M. A., Aulia, A., & Kustiawan, P. M. (2021). Review : Potensi Aktivitas Anti Virus Dari Produk Alami Lebah Kelulut. *Jurnal Farmasi Udayana*, 10(2), 144. <https://doi.org/10.24843/jfu.2021.v10.i02.p06>
- Cummings, J., Lowengrub, J. S., Sumpter, B. G., Wise, S. M., & Kumar, R. (2018). Modeling solvent evaporation during thin film formation in phase separating polymer mixtures. *Soft Matter*, 14(10), 1833–1846. <https://doi.org/10.1039/c7sm02560b>
- Dewi, M. K., Muhaimin, M., Joni, I. M., Hermanto, F., & Chaerunisaa, A. Y. (2024). Production of Phytosome with Enhanced Activity of *Sonneratia alba*; Formulation Modeling and In-vivo Antimalarial Study. *International Journal of Nanomedicine*. <https://doi.org/10.2147/IJN.S467811>
- Elfiyani, R., Radjab, N. S., & Wijaya, A. N. (2024). Garlic Extract Phytosome: Preparation and Physical Stability. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 16(Special Issue 1), 118–125. <https://doi.org/10.22159/ijap.2024.v16s1.27>
- Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 1–11. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
- Jagtap, S. G., Kajale, V. V., Abhyankar, M. M., Kulkarni, A. S., & Ghante, M. R. (2023). Formulation and Evaluation of Phytosomes of Hydroalcoholic Extract of *Adiantum capillus-veneris* for Antimicrobial Activity. *Pharmacognosy Research*, 15(3), 468–477. <https://doi.org/10.5530/pres.15.3.048>
- Kumar, D. S., Deivasigamani, K., & Roy, B. (2023). Development and Optimization of Phytosome for Enhancement of Therapeutic Potential of Epiyangambin in *Tinospora cordifolia* Extract Identified by GC–MS and Docking Analysis. *Pharmacognosy Magazine*, 19(2), 371–384. <https://doi.org/10.1177/09731296231157192>
- Olfati, A., Karimi, N., Arkan, E., Zhaleh, M., & Mozafari, M. R. (2025). Enhancing Bioavailability and Stability of Plant Secondary Metabolites : Formulation and Characterization of Nanophytosomes Encapsulating Red Bryony and Horned Poppy Extracts. 1–18.
- Rani, A., Kumar, S., & Khar, R. K. (2022). *Murraya koenigii* Extract Loaded Phytosomes Prepared using Antisolvent Precipitation Technique for Improved Antidiabetic and Hypolipidemic Activity. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(2), S326–S338. <https://doi.org/10.5530/ijper.56.2s.103>
- Ridwan, S., Hajrin, W., Subaidah, W. A., Pratiwi, E. T., & Sabdarifia, N. A. (2024). Formulasi dan Evaluasi Fitosom dari Ekstrak Etanol Daun *Kopasanda* (*Chromolaena odorata* (L.) R.M.King&H.Rob) dengan Metode Hidrasi Lapis Tipis. 6(November 2023), 1–8.
- Ridwan, S., Hartati, R., & Pamudji, J. S. (2023). Development and Evaluation of Cream Preparation Containing Phytosome from Amla Fruit Extract (*Phyllanthus emblica* L.). *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 15(4), 91–98.
- Rizqiana, A., & Sudarmin. (2023). Analysis of antioxidant activity on the ethanol extract of Indonesian Tropical Forest plants. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(1), 47–57. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
- Ronsin, O. J. J., Jang, D. J., Egelhaaf, H. J., Brabec, C. J., & Harting, J. (2021). Phase-Field Simulation of Liquid-Vapor Equilibrium and Evaporation of Fluid

- Mixtures. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 13(47), 55988–56003. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c12079>
- Schaefer, C., Michels, J. J., & Van Der Schoot, P. (2016). Structuring of Thin-Film Polymer Mixtures upon Solvent Evaporation. *Macromolecules*, 49(18), 6858–6870. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b00537>
- Vijayakumar, V., Rathinam, T., Rajmohan, S. R., & Elumalai, K. (2025). Formulation and Evaluation of Phytosomes Loaded Polyherbal Gel for Pharyngitis. *Journal of Young Pharmacists*, 17(1), 176–186.
- Xu, F., Xu, S., Yang, L., Qu, A., Li, D., Yu, M., Wu, Y., Zheng, S., Ruan, X., & Wang, Q. (2024). Preparing a Phytosome for Promoting Delivery Efficiency and Biological Activities of Methyl Jasmonate-Treated *Dendropanax morbifera* Adventitious Root Extract (DMARE). *Biomolecules*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/biom14101273>