

## Optimasi Pelarut dalam Proses Ekstraksi Daun Teh-Tehan (*Acalypha Siamensis*) dengan Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design* (SLD)

Rollando Rollando\*, Muhammad Hilmi Afthoni, Benedictus Karel

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Ma Chung, Malang,  
Jawa Timur, Indonesia

Email: ro.llando@machung.ac.id

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan komposisi pelarut dalam proses ekstraksi daun *Acalypha siamensis* guna mendapatkan hasil yang maksimal dalam hal rendemen total, kadar flavonoid, dan aktivitas antioksidan. Daun *A. siamensis*, yang mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid, dievaluasi untuk aktivitas antibakteri dan antioksidan. Dalam penelitian ini, metanol, aseton, dan akuades digunakan sebagai pelarut. Metode *Simplex Lattice Design* dengan aplikasi Design Expert 12 Trial Version digunakan untuk menentukan perbandingan komposisi pelarut yang tepat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa menggunakan pelarut metanol:aseton:akuades (0:0,5:0,5) menghasilkan rendemen ekstrak terbesar, yaitu 24,97%. Pengukuran kadar flavonoid total menunjukkan bahwa penggunaan pelarut metanol:aseton:akuades (1:0:0) menghasilkan kadar flavonoid total tertinggi, yaitu 453,27 miligram kuersetin ekivalen per gram ekstrak. Selanjutnya, hasil uji aktivitas antioksidan menunjukkan bahwa pelarut metanol:aseton:akuades (0:1:0) menghasilkan aktivitas antioksidan paling tinggi, yaitu 81,22 ppm. Analisis menggunakan Simplex Lattice Design menunjukkan bahwa komposisi pelarut yang optimal dalam proses ekstraksi daun *A. siamensis* adalah metanol:aseton:akuades (0:69,28:30,72). Dalam kondisi ini, diperoleh hasil total flavonoid sebesar 296,64 miligram kuersetin ekivalen per gram ekstrak, rendemen sebesar 20,00%, dan aktivitas antioksidan sebesar 91,79 ppm.

**Kata Kunci:** Optimasi, *Simplex Lattice Design*, Rendemen, Flavonoid Total, Antioksidan

### ABSTRACT

*The objective of this study was to optimize the solvent composition for the extraction of Acalypha siamensis leaves to achieve maximum yield, flavonoid content, and antioxidant activity. A. siamensis leaves, which contain flavonoids, tannins, saponins, and alkaloids, were evaluated for their antibacterial and antioxidant properties. Methanol, acetone, and water were used as solvents. The Simplex Lattice Design method with Design Expert 12 Trial*

*Version was employed to determine the appropriate solvent ratios. The findings demonstrated that the highest extract yield (24.97%) was obtained using a solvent mixture of methanol:acetone:water (0:0.5:0.5). The measurement of total flavonoid content revealed the highest level (453.27 mg of quercetin equivalents per gram of extract) with a solvent composition of methanol:acetone:water (1:0:0). Moreover, the antioxidant activity test indicated the highest activity (81.22 ppm) when using a solvent composition of methanol:acetone:water (0:1:0). The analysis using Simplex Lattice Design determined the optimal solvent composition for *A. siamensis* leaf extraction as methanol:acetone:water (0:69.28:30.72), resulting in a total flavonoid content of 296.64 mg of quercetin equivalents per gram of extract, a yield of 20.00%, and an antioxidant activity of 91.79 ppm.*

**Keywords:** *Optimization, Simplex Lattice Design, Yield, Total Flavonoids, Antioxidants*

## I. PENDAHULUAN

Tanaman *A. siamensis* merupakan tanaman bercabang banyak termasuk semak besar (Saethang *et al.*, 2022). Tanaman *A. siamensis* juga memiliki kadar fenolik dengan nilai 11.1097 mg GAE/g dan memiliki kadar flavonoid dengan nilai 4.3015 mg kuersetin/g (Rohmatika, 2019). Flavonoid, fenol, tanin dan alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan (Garcia and Blesso, 2021). Penggunaan aktivitas antioksidan dari senyawa bioaktif lebih baik secara alami, seperti dari bahan makanan maupun tumbuhan obat (Arifin *et al.*, 2021).

Penggunaan senyawa dalam tanaman obat khususnya aktivitas antioksidan memiliki efek samping yang lebih sedikit daripada antioksidan dari obat-obat sintetik (Rodrigues *et al.*, 2016). Antioksidan adalah suatu senyawa dimana tubuh memerlukannya untuk menetralsir adanya senyawa radikal bebas yang dibentuk oleh

tubuh dan dapat juga mencegah kerusakan pada sel normal dan sel protein lainnya yang disebabkan oleh radikal bebas (Hanifa *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2019).

Penelitian kali ini melihat pelarut ekstraksi yang paling optimal yang berpengaruh terhadap jumlah rendemen ekstrak, kadar, dan tingkat aktivitas senyawa aktif khususnya untuk aktivitas antioksidannya menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (Monton *et al.*, 2021; Monton *et al.*, 2021).

Optimasi pelarut ekstraksi sangat penting dilakukan untuk memperoleh komposisi pelarut yang tepat yang digunakan untuk hasil yang baik pada senyawa tumbuhan teh-tehan merah khususnya senyawa flavonoid. Pelarut yang akan digunakan pada penelitian ini adalah akuades, metanol, dan aseton. Dengan komposisi pelarut yang tepat diharapkan dapat memberikan hasil rendemen, kandungan flavonoid total, dan tingkat aktivitas antioksidan yang optimal

(Duangjit *et al.*, 2014; Garcia and Blesso, 2021).

## II. METODE

### A. Penentuan Komposisi Pelarut

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan bahan yang digunakan adalah daun *A. siamensis* dengan pelarut yang digunakan adalah metanol, aseton, dan akuades. Penelitian ini melihat jumlah rendemen total, flavonoid total, dan aktivitas antioksidan. Pada aktivitas antioksidan sendiri menggunakan metode DPPH (Ionita, 2021).

Rancangan penelitian ini menggunakan *software Design Expert 12 Trial Version* dengan *Simplex Lattice*

*Design* dengan melakukan percobaan pada tiga pelarut dengan komposisi pelarut yang berbeda sesuai dengan Tabel I. Variabel bebas pada penelitian kali ini adalah jenis pelarut ekstraksi, perbandingan atau konsentrasi pelarut ekstraksi, dan konsentrasi sampel pada uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH (La *et al.*, 2021; Isildak *et al.*, 2022).

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah jumlah rendemen (%), flavonoid total (mg kuersetin ekuivalen/gram ekstrak), dan aktivitas antioksidan (ppm). Variabel kontrol pada penelitian ini adalah asal tanaman, volume pelarut ekstraksi, metode ekstraksi, dan uji aktivitas antioksidan.

**Tabel I.** Komposisi Pelarut Ekstraksi

Komposisi	Metanol	Aseton	Akuades
1	1	0	0
2	0	1	0
3	0,33	0,33	0,33
4	0	0	1
5	0	1	0
6	0,5	0	0,5
7	0,5	0,5	0
8	0,67	0,167	0,167
9	0	0,5	0,5
10	0,167	0,167	0,67
11	0	0	1
12	0,5	0,5	0
13	0,167	0,67	0,167
14	1	0	0

### B. Ekstraksi dengan Ultrasonik

Tanaman *A. siamensis* yang sudah diblender dan sudah menjadi serbuk ditimbang sebanyak 10 gram, kemudian

dimasukkan ke dalam wadah dengan perbandingan pelarut yang sudah ditentukan menurut Tabel I, kemudian diekstraksi dengan menggunakan metode

sonikasi dengan pelarut metanol, aseton, dan akuades.

### C. Penentuan Kandungan Flavonoid Total

Kandungan flavonoid total berdasarkan metode kolorimetri yang dimodifikasi, sebanyak 20 mg sampel ditimbang dan dilarutkan ke dalam 10 mL metanol sehingga diperoleh konsentrasi 2000 ppm. Diambil sebanyak 0,5 mL, sampel uji, kemudian ditambahkan dengan 0,1 ml  $\text{AlCl}_3$  10%, 0,1 mL  $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$  (natrium asetat) 1M, dan 2,8 mL akuades. Setelah itu diinkubasi selama 30 menit. Kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 428 nm (Ismail *et al.*, 2017).

### D. Uji Aktivitas Antioksidan dengan metode DPPH

Uji antioksidan dilakukan dengan menimbang sebanyak 5 mg ekstrak dan dilarutkan dengan metanol dalam labu ukur 10 mL hingga mencapai tanda kalibrasi dan didapatkan 500 ppm. Kemudian diambil larutan sampel dan dibuat dengan beberapa seri konsentrasi masing-masing 10ppm; 50ppm; 100ppm; 150ppm; 200 ppm. Campuran dihomogenkan dan didiamkan selama 30 menit ditempat yang gelap pada suhu  $37^\circ\text{C}$ . Kemudian dibaca di spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 517 nm (Wirasti, 2019).

### E. Analisis Data

Pada rendemen ekstrak dihitung berdasarkan perbandingan bobot ekstrak yang sudah dihasilkan dengan bobot simplisia dan dikalikan 100%. Berikut rumus yang digunakan untuk menghitung hasil total rendemen:

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{bobot ekstrak (mg)}}{\text{bobot simplisia (mg)}} \times 100\%$$

Perhitungan untuk mengukur kandungan flavonoid total dapat menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Total kadar flavonoid \%} = \frac{C \times V \times FP}{G} \times 100\%$$

Keterangan :

C= Kesetaraan kuersetin (mg/L) V= Volume ekstrak yang digunakan (mL) Fp= Faktor pengenceran g= Berat sampel yang digunakan (mg).

Setelah didapatkan data kuantitatif kadar flavonoid total yang diperoleh dari perhitungan kemudian dianalisis menggunakan ANOVA yang bertujuan untuk membandingkan pengaruh komposisi pelarut ekstraksi terhadap kandungan flavonoid total, dengan berdasarkan pada respon kadar flavonoid yang diperoleh dari masing-masing komposisi pelarut. Selain dari ANOVA data kandungan flavonoid total dapat dianalisis dengan metode *Simplex Lattice Design* untuk menghitung koefisien a, b, c, ab, ac, bc, dan abc. Sehingga didapatkan persamaan:

$$Y = a(X1) + b(X2) + c(X3) + ab(X1)(X2) + ac(X1)(X3) + bc(X2)(X3) + abc(X1)(X2)(X3)$$

Parameter yang uji aktivitas antioksidan digunakan untuk menunjukkan hasil dari pengujian aktivitas antioksidan menggunakan DPPH dengan melihat nilai  $IC_{50}$  (*Inhibitory Concentration*) atau sering disebut dengan  $IC_{50}$ , merupakan suatu konsentrasi pada antioksidan yang menyebabkan hilangnya 50% pada aktivitas DPPH sendiri. Pada menentukan nilai  $IC_{50}$  dibutuhkan data persen inhibisi dari pengujian yang akan dilakukan (Ghosal dan Mandal, 2012). Pada % inhibisi bisa dihitung menggunakan rumus:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{absorbansi blanko} - \text{absorbansi sampel}}{\text{absorbansi blanko}} \times 100\%$$

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pelarut ekstraksi memiliki peran yang sangat besar dalam mengambil senyawa yang terdapat dalam simplisia. Pelarut akan berinteraksi dengan metabolit sekunder didalam sel tanaman dan akan menarik senyawa tersebut dengan mekanisme difusi. Interaksi yang terjadi dapat berupa interaksi dengan kepolaran sejenis. Semakin kuat interaksi, maka jumlah ekstrak yang dihasilkan akan semakin besar (S *et al.*, 2022).

Ekstrak yang sudah mengering diambil lalu ditimbang dan dilanjutkan dengan perhitungan rendemen dari masing-

masing replikasi ekstrak. Kemudian hasil rendemen ekstrak dihitung melalui persamaan yang sudah ditetapkan, berdasarkan hasil perhitungan diperoleh hasil bahwa pada komposisi 9 jika dirata-rata dari 3 replikasi didapatkan jumlah rendemen sebesar 24,97% dimana jumlah tersebut adalah jumlah rendemen yang terbesar dari rata-rata komposisi yang lain. Dengan komposisi metanol:aseton:akuades masing-masing 0:0,5:0,5. Perhitungan kadar flavonoid total didahului dengan pembuatan kurva regresi linier. Persamaan regresi linier adalah  $y=0,0075x-0,032$  dengan nilai R sebesar 0,9856. Berdasarkan hasil perhitungan rata-rata paling besar pada komposisi metanol:aseton:akuades 1:0:0 yaitu 453,27 miligram kuersetin ekivalen per gram ekstrak. Sedangkan yang paling rendah terdapat pada komposisi 1 replikasi 1 dengan nilai 92,64 miligram kuersetin ekivalen per gram ekstrak dengan perbandingan pelarut metanol:aseton:akuades masing-masing 0:0:1. Pada uji aktivitas antioksidan dilihat berdasarkan perhitungan  $IC_{50}$  pada Tabel II.

Perhitungan  $IC_{50}$  didapatkan hasil yang paling besar pada komposisi 11 replikasi kedua. Pada komposisi 11 jika dirata-rata dari ketiga replikasi didapatkan nilai 256,61 ppm dengan perbandingan pelarut metanol:aseton:akuades masing-masing 0:0:1, sedangkan hasil yang paling

kecil pada perhitungan  $IC_{50}$  terdapat pada komposisi 2 jika di rata-rata dari ketiga replikasi dengan hasil 81,22 ppm dengan perbandingan pelarut metanol : aseton : akuades masing-masing 0:1:0. Sehingga didapatkan dalam perhitungan  $IC_{50}$  semakin

besar nilai  $IC_{50}$  dalam suatu sampel maka semakin sedikit aktivitas antioksidan yang terdapat dalam suatu senyawa, sebaliknya semakin kecil nilai  $IC_{50}$  maka semakin baik aktivitas antioksidan yang terdapat dalam suatu senyawa (Penkov *et al.*, 2018).

**Tabel II.** Variabel bebas dan variabel terikat pada SLD untuk menentukan perbandingan komposisi pelarut yang optimal

Variabel Percobaan		Batasan	
Variabel Bebas	Komposisi Rendah	Komposisi Tinggi	Target
Akuades	0	100%	In range
Metanol	0	100%	In range
Aseton	0	100%	In range
Variabel Terikat	Batas Atas	Batas Bawah	Target
Rendemen	6,66%	24,98%	Maximum
Flavonoid Total	92,64 mg/g	453,27mg/g	Maximum
Aktivitas Antioksidan	81,23 ppm	256,61 ppm	Minimize

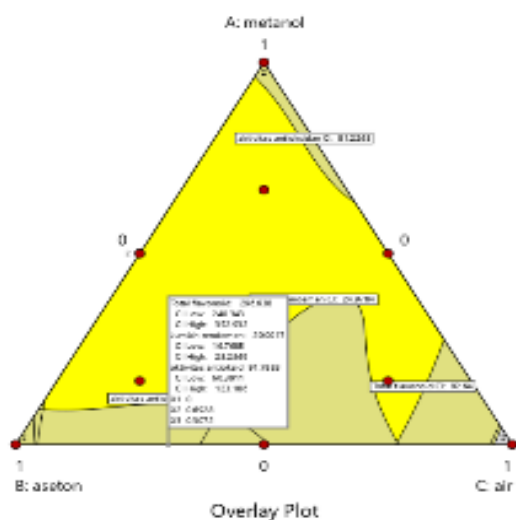
Hasil optimasi pelarut terhadap jumlah rendemen, kandungan flavonoid total, dan aktivitas antioksidan perbandingan komposisi pelarut yang optimal dapat diketahui dengan cara optimasi pelarut terhadap tiga respon hasil yaitu jumlah rendemen (%), kadar flavonoid total (milligram kuersetin ekuivalen per gram ekstrak), dan aktivitas antioksidan ( $IC_{50}$ ) menggunakan metode *Simplex Lattice Design* dengan 3 faktor dan 3 level menggunakan aplikasi *Design Expert 12 Trial Version* (Duangjit and Kraisit, 2018). Semua data hasil percobaan dimasukkan kedalam aplikasi yaitu

meliputi perhitungan dari tiga respon dengan tiga jenis pelarut yang digunakan yaitu metanol, aseton, dan akuades dengan perbandingan yang telah ditentukan sesuai Tabel I. Pada optimasi pelarut terdapat variabel bebas dan variabel terikat dengan adanya batasan - batasan yang digunakan untuk melakukan optimasi pelarut dapat dilihat dari Tabel II.

Berdasarkan analisis dari aplikasi *Design Expert 12 Trial Version* diperoleh nilai desirability dengan jumlah rendemen, kadar flavonoid total, dan aktivitas antioksidan digabungkan dengan menggunakan metode *overlay* sehingga

didapatkan *overlay plot* dari perbandingan komposisi pelarut optimum pada Gambar 1.

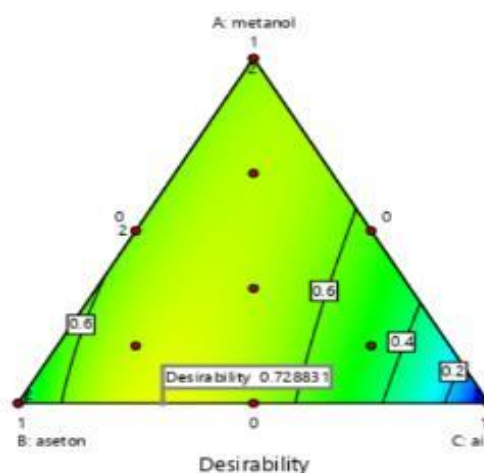
Nilai *desirability* yang paling tinggi adalah satu (Monton *et al.*, 2020). Jika nilai *desirability* yang didapatkan mendekati angka satu maka perbandingan komposisi pelarut semakin optimal (Das *et al.*, 2016). Berdasarkan hasil analisa optimasi, didapatkan nilai *desirability* untuk perbandingan komposisi pelarut yang optimum terhadap aktivitas antioksidan yaitu 0,73 dapat dilihat pada Gambar 2. Pada *contour plot desirability* didapatkan nilai X1, X2, dan X3 masing-masing 0;0,6928;0,3072.



**Gambar 1.** *Overlay Plot Desirability* komposisi perbandingan optimum aktivitas antioksidan.

*Superimposed* merupakan penjabaran dari nilai *desirability*, di dalam *contour plot* menampilkan nilai dari masing-masing variabel bebas dan terikat dari *desirability* (Singh and Saini, 2016). Dalam *contour plot* tidak terdapat zona

kuning dan sedikit kemungkinan ada komposisi pelarut optimum yang dapat diperoleh dan memenuhi syarat yang telah ditetapkan, terdapat pada titik antara pelarut aseton dan metanol. Berdasarkan titik daerah optimum, maka diperoleh perbandingan komposisi pelarut yang optimum terhadap jumlah rendemen, kadar flavonoid total, dan aktivitas antioksidan dapat dilihat pada Tabel III.



**Gambar 2.** *Superimposed* dari *contour plot* respon jumlah rendemen, kadar flavonoid total, dan aktivitas antioksidan

**Tabel III.** Komposisi perbandingan pelarut optimum dari *Superimposed*

Pelarut	Perbandingan
Metanol	0%
Aseton	69,28%
Akuades	30,72%

#### IV. KESIMPULAN

Analisis menggunakan *Simplex Lattice Design* menunjukkan komposisi perbandingan pelarut dalam proses ekstraksi daun *A. siamensis* memberikan

hasil optimal terhadap jumlah rendemen, kadar flavonoid total, dan aktivitas antioksidan pada metanol:aseton:akuades masing-masing 0: 69,28: 30,72 dengan hasil total flavonoid 296,64 miligram kuersetin ekivalen per gram ekstrak, jumlah rendemen 20,00%, dan aktivitas antioksidan 91,79 ppm.

### KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Universitas Ma Chung yang sudah memberikan fasilitas agar penelitian ini dapat berlangsung.

### DAFTAR PUSTAKA

- Arifin, H.A., Hashiguchi, T., Nagahama, K., Hashiguchi, M., Muguerza, M., Sakakibara, Y., Tanaka, H., Akashi, R., (2021). Varietal differences in flavonoid and antioxidant activity in Japanese soybean accessions. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 85, 916–922. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbaa104>
- Chen, F., Huang, G., Yang, Z., Hou, Y., (2019). Antioxidant activity of *Momordica charantia* polysaccharide and its derivatives. *Int. J. Biol. Macromol.* 138, 673–680. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.129>
- Das, S.K., Khanam, J., Nanda, A., (2016). Optimization of preparation method for ketoprofen-loaded microspheres consisting polymeric blends using simplex lattice mixture design. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 69, 598–608. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.010>
- Duangjit, S., Kraisit, P., (2018). Optimization of orodispersible and conventional tablets using simplex lattice design: Relationship among excipients and banana extract. *Carbohydr. Polym.* 193, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.03.087>
- Duangjit, S., Mehr, L.M., Kumpugdee-Vollrath, M., Ngawhirunpat, T., (2014). Role of simplex lattice statistical design in the formulation and optimization of microemulsions for transdermal delivery. *Biol. Pharm. Bull.* 37, 1948–1957. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00549>
- Garcia, C., Blesso, C.N., (2021). Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.* 172, 152–166. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.040>
- Ghosal, M., & Mandal, P. (2012). Phytochemical Screening And Antioxidant Activities Of Two Selected ‘Bihi’ Fruits Used As Vegetables In Darjeeling Himalaya. 4(2).
- Hanifa, R. A., Lukman, Y., & Syafnir, L. (2015). Uji Aktivitas Antioksidan Serta Penetapan Kadar Flavonoid Total Dari Ekstrak Dan Fraksi Daun Paitan (*Tithonia Diversifolia* (Hamsley) A. Gray). *Prosiding Penelitian Spesia Unisba*, 164–170. [Unduh 25 Juli 2016]
- Ionita, P., (2021). The Chemistry of DPPH· Free Radical and Congeners. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 1545. <https://doi.org/10.3390/ijms22041545>



- Isildak, Ö., Yildiz, I., Genc, N., (2022). A new potentiometric PVC membrane sensor for the determination of DPPH radical scavenging activity of plant extracts. *Food Chem.* 373, 131420.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131420>
- Ismail, M., Owis, A., & Hetta, M. (2017). *Total Phenolics And Flavonoids Conten, Antioxidant Activity And Gc / Ms Analyses Of Euphorbia Grandialata. June*
- La, J., Kim, M.-J., Lee, J., (2021). Evaluation of solvent effects on the DPPH reactivity for determining the antioxidant activity in oil matrix. *Food Sci. Biotechnol.* 30, 367–375.  
<https://doi.org/10.1007/s10068-020-00874-9>
- Monton, C., Chuanchom, P., Popanit, P., Settharaksa, S., Pathompak, P., (2021). Simplex lattice design for optimization of the mass ratio of *Curcuma longa* L., *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe and *Curcuma aromatica* Salisb. to maximize curcuminoids content and antioxidant activity. *Acta Pharm. Zagreb Croat.* 71, 445–457.  
<https://doi.org/10.2478/acph-2021-0025>
- Monton, C., Wunnakup, T., Suksaeree, J., Charoenchai, L., Chankana, N., (2020). Investigation of the Interaction of Herbal Ingredients Contained in Triphala Recipe Using Simplex Lattice Design: Chemical Analysis Point of View. *Int. J. Food Sci.* 2020, 5104624.  
<https://doi.org/10.1155/2020/5104624>
- Penkov, D., Andonova, V., Delev, D., Kostadinov, I., Kassarova, M., (2018). Antioxidant Activity of Dry Birch (*Betula Pendula*) Leaves Extract. *Folia Med. (Plovdiv)* 60, 571–579.  
<https://doi.org/10.2478/folemed-2018-0035>
- Rohmatika, A. (2019). Aktivitas Antifungi Ekstrak Etanol 70 % Daun Teh-Tehan (*Acalypha Siamensis*) Terhadap *Candida Albicans* Antifungal Activity 70 % Ethanol Extract Of Teh-Tehan Leaf (*Acalypha Siamensis*) To *Candida Albicans* Arini Rohmatika Supervisor : Oktavina Kartika. Akademia Farmasi Putra Indonesia Malang.
- Rodrigues, T., Reker, D., Schneider, P., Schneider, G., (2016). Counting on natural products for drug design. *Nat. Chem.* 8, 531–541.  
<https://doi.org/10.1038/nchem.2479>
- S, J.K., B, S., E, B.T., Chithiraikannu, R., K, G., (2022). Optimization of extraction parameters and stabilization of anthocyanin from onion peel. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 62, 2560–2567.  
<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1856772>
- Saethang, T., Somparn, P., Payungporn, S., Sriswasdi, S., Yee, K.T., Hodge, K., Knepper, M.A., Chanhome, L., Khoo, O., Chaiyabutr, N., Sitprija, V., Pisitkun, T., (2022). Identification of *Daboia siamensis* venom using integrated multi-omics data. *Sci. Rep.* 12, 13140.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-17300-1>
- Singh, I., Saini, V., (2016). Formulation and optimization of floating matrix tablets of clarithromycin using simplex lattice design. *Pak. J. Pharm. Sci.* 29, 511–519.
- Wirasti. (2019). Penetapan Kadar Fenolik Total, Flavonoid Total, Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Benalu Petai (*Scurrula Atropurpurea* Dans.) Beserta Penapisan Fitokimia Wirasti. *Journal Of Pharmaceutical And Medicinal Sciences*, 4(1), 1–5.