

Uji Toksisitas dan Analisis Profil Farmakokinetik Ekstrak Etanol *Black Garlic* dan Tablet *Black Garlic* Secara In Vitro dan In Silico

Eva Kholifah^{*1}, Faruk J. Kelutur¹, Renditya Ismiyati^{1,2},
Baha Udin^{1,2}, Endah¹, Sofi N. Stiani¹, Deya A. Nabillah¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Salsabila Serang, Banten

²Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

e-mail: ^{*1}evakholifah.apt@gmail.com,

Article Info

Article history:

Submitted Juni 2024

Reviewed Juni 2024

Accepted Juni 2024

Abstrak

Toksisitas merupakan masalah utama dalam pengembangan obat baru. Pengujian toksisitas bertujuan untuk melihat efek toksik terhadap organ yang ditimbulkan oleh senyawa obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas dari Ekstrak etanol *Black garlic* dan tablet *black garlic* terhadap *Artemia salina leach* menggunakan metode *Brine Shimp Lethal Test* dan analisis profil farmakokinetik secara *in silico*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Tablet *black garlic* memiliki metabolit sekunder flavonoid dan fenolik dan nilai toksisitas senyawa *black garlic*, tablet formula 1 dan 2 berturut-turut sebesar 18866,4615 mg/L, 44666,6363 mg/L, 23704 6190 mg/L. Analisis farmakokinetik menunjukan senyawa yang terkandung dalam ekstrak *black garlic* menunjukan diabsorpsi tinggi di dalam saluran GI dan potensi terjadinya interaksi obat – obat pada fase farmakokinetik sangat kecil, sehingga dalam hal ini formulasi ekstrak *black garlic* menjadi sediaan tablet dapat terus dikembangkan.

Kata kunci – *Black garlic*, toksisitas, BSLT, Farmakokinetik

Ucapan terima kasih:

Abstract

Toxicity is a major problem in the development of new drugs. Toxicity testing aims to see the toxic effects on organs caused by drug compounds. This study aims to determine the toxicity of *Black garlic* ethanol extract and *black garlic* tablets against *Artemia salina leach* using the *Brine Shimp Lethal Test* method and pharmacokinetic profile analysis *in silico*. The results showed that *black garlic* tablets had secondary metabolites of flavonoids and phenolics and toxicity values of *black garlic* compounds, formula 1 and 2 tablets respectively amounted to 18866.4615 mg / L, 44666.6363 mg / L, 23704 6190 mg / L. Pharmacokinetic analysis shows that the compounds contained in *black garlic* extract show high absorption in the GI tract and the potential for drug-drug interactions in the pharmacokinetic phase is very small, so in this case the formulation of *black garlic* extract into tablet preparations can continue to be developed.

Keyword – *Black garlic*, Toxicity, BSLT, Pharmacokinetic

DOI

©2020Politeknik Harapan Bersama Tegal

Alamat korespondensi:

Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal

Gedung A Lt.3. Kampus 1

Jl. Mataram No.09 Kota Tegal, Kodepos 52122

Telp. (0283) 352000

E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com

p-ISSN: 2089-5313

e-ISSN: 2549-5062

A. Pendahuluan

Toksistas dan profil farmakokinetik merupakan hal penting dan tantangan besar dalam pengembangan obat baru [1]. Faktor-faktor yang mempengaruhi toksistas suatu obat meliputi struktur kimia senyawa aktif obat, dosis, dan cara penggunaan [2]. Penelusuran toksistas senyawa dilakukan melalui *Studi in vivo* menggunakan model hewan uji yang bertujuan untuk menilai toksistas produk baru sangat penting untuk mendukung penelitian yang bertujuan untuk mengevaluasi keamanan obat [3]. Analisis farmakokinetik bertujuan untuk mengetahui nasib obat dalam tubuh, mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme hingga ekskresi obat. Analisis profil farmakokinetik sangat penting dilakukan karena bertujuan untuk mengetahui efektifitas dan keamanan obat [4]. Secara umum Analisis farmakokinetik senyawa dapat dilakukan secara *in vivo* melalui hewan uji dan *in silico* menggunakan komputasi [5]. Analisis komputasi dikembangkan sebagai alternatif prosedur eksperimental untuk memprediksi ADME senyawa dan mencegah kemungkinan negative yang mungkin terjadi. Selain itu, analisis komputasi juga diyakini dapat mengefektifkan dan mengefisienkan penelitian terkait pengembangan dan penemuan obat baru [6].

Black garlic merupakan target senyawa obat baru yang dikembangkan melalui fermentasi dengan reaksi Millard dari bawang putih. Beberapa penelitian menunjukkan *black garlic* mengandung senyawa antioksidan seperti S-allyl cysteine, S-allyl-mercapto cysteine, 5-hydroxymethylfurfural, senyawa organosulfur, polifenol [7]. Studi terbaru menyebutkan bahwa BG dan senyawa bioaktifnya memiliki berbagai aktivitas farmakologis yang erat kaitannya dengan efek anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-kanker, imunomodulator. Efek antioksidan ini berpengaruh terhadap perlindungan (*protector*) organ vital seperti jantung, hati, dan ginjal sebagai penangkal radikal bebas [8]. Penelitian sebelumnya menyebutkan *black garlic* dapat diformulasikan menjadi sediaan tablet dengan kombinasi laktosa dan avicel sebagai bahan pengisi [9]. Namun belum terdapat pengujian yang menunjukkan toksistas *black garlic* yang sudah diformulasi menjadi tablet.

Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian toksistas Ekstrak etanol Black

garlic dan tablet black garlic terhadap *Artemia salina leach* menggunakan metode *Brine Shrimp Lethal Test* dan analisis profil farmakokinetik secara *in silico*

B. Metode

1. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian adalah airator (Bosston), vial, mikropipet (Joanlab), alat gelas meliputi tabung reaksi, labu ukur, beker glas, kaca arloji, dan pipet (Pirex).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Artemia salina leach* (Suprem plus), air laut, etanol 96%, pereaksi wagner, pereaksi meyer, magnesium, asam klorida, besi (III) klorida, asam sulfat, asam asetat anhidrat, kloroform, asam stearat, dan aquades

2. Pembuatan Ekstrak Etanol Black Garlic

Bawang hitam berasal dari bawang putih yang masih segar (Didapatkan di pasar Pandeglang) yang difermentasi dengan menggunakan *rice cooker* pada suhu 60°C sampai 70°C selama 17 hari, hingga berwarna hitam. Bawang hitam yang sudah dihaluskan kemudian ditimbang sebanyak 250gram dan di maserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 1 L selama 3 hari 24 jam pada suhu ruang dan diulangi sebanyak 1 kali. Hasil ekstraksi kemudian dipekatkan dengan rotary evaporator.

3. Uji Fitokimia

Uji fitokimia meliputi uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid dan steroid. Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak etanol *Black garlic*.

a. Pengujian Alkaloid

Pada pengujian ini digunakan pereaksi mayer. 2 ml ekstrak ditambahkan pereaksi mayer sedikit demi sedikit melalui dinding tabung reaksi. Adanya endapan putih menunjukkan adanya senyawa alkaloid.

b. Pengujian Fenolik

Ekstrak dilarutkan kedalam air, kemudian 5 ml ekstrak ditambahkan larutan timbal asetat (10%). Endapan putih menunjukkan adanya senyawa

- fenolik
- c. Pengujian glikosida
Ekstrak dilarutkan dalam air, kemudian ditambahkan agen penghidrolisis asam klorida pekat dan didiamkan diatas penangas air selama 2 jam. Endapan yang terbentuk disaring dan ditambahkan klorofom, kemudian ditambahkan larutan ammonia 10%. Warna merah muda menunjukan adanya glikosida.
- d. Pengujia fitosterol

Ekstrak dilarutkan dalam asetat anhidrat, kemudian ditambahkan asam sulfat pekat sedikit demi sedikit. Perubahan warna menandakan adanya fitosterol [10].

4. Formulasi Tablet *Black Garlic*

Formula tablet ekstrak *black garlic* dibuat secara granulasi basah dengan bobot tablet sebesar 400 mg. Ekstrak yang terkandung dalam setiap tablet sebesar 100 mg. Ekstrak kental yang sudah dikeringkan dicampurkan dengan laktosa sebanyak 260 mg (F1) dan 130 mg (F2) sampai tercipta masa granul. Kemudian ditambahkan Avicel PH-102 pada F2 sebesar 130 mg diaduk hingga homogen. Bahan pengikat gelatin 10% ditambahkan ke dalam mortar dan berikutnya pembuatan massa granul dan pengayakan dengan mesh 12, selanjutnya dilanjutkan pengeringan granul. Kemudian granul dicetak memakai mesin tablet *single punch* dan diatur dengan bobot kurang lebih 400 mg.

Tabel 1. Formula tablet ekstrak *black garlic*

Bahan	Fungsi	FI (mg)	FII (mg)
Ekstrak Bawang Hitam	Zat Aktif	100	100
Aerosil	Pengering	35	35
Laktosa	Pengisi	260	130
Avicel PH-102	Penghancur	0	130
Gelatin 10%	Pengikat	1,3	1,3
Mg. Stearat	Antiadherent	2	2
Talk	Lubricant	1,7	1,7
Bobot Per tablet		400	400

5. Uji BSLT

Ekstrak *black garlic* dan Tablet *black*

garlic dengan konsentrasi 100, 50, 25 dan 12,5 ppm, masing-masing dipipet sebanyak 6 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 10 ekor larva udang yang telah berumur 2 hari. Setiap konsentrasi dilakukan dua kali pengulangan dan dibandingkan dengan kontrol. Pengamatan I dilakukan selama 6 jam dengan selang waktu 1 jam. Selanjutnya pengamatan II dilakukan pada 12, 18 dan 24 jam. Jumlah larva udang yang mati dihitung tiap 6, 12, 18 dan 24 jam.

6. Analisis Farmakokinetik

Analisis profil farmakokinetik dilakukan menggunakan Aplikasi Pre ADME. Tahap pertama yaitu membuat senyawa uji melalui chemdraw, kemudian dioptimasi energi dan atom hidrogennya. Tahap selanjutnya adalah melakukan analisis struktur senyawa dan hasil profil farmakokinetik seperti profil adsorsi, profil distribusi, profil metabolisme dan profil eksresi.

7. Analisis Data

Data hasil penelitian berupa data identifikasi metabolit sekunder, LC 50 dan Profil farmakokinetik. Kemudian data yang diperoleh diolah secara statistik berdasarkan uji ANOVA (*Analysis of Variance*) yang meliputi uji normalitas data, uji homogenitas dan uji ANOVA.

C. Hasil dan Pembahasan

1. Skrining Fitokimia

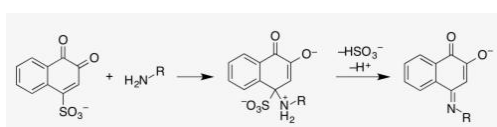
Tabel 1. Hasil skrining fitokimia pada ekstrak dan tablet *black garlic*

Uji Fitokimia	Pereaksi	Keterangan		
		Ekstrak	F1	F2
Alkaloid	Mayer	-	-	-
Fenolik	Fenollin Ciocalteus	+	+	+
Glikosida	Kloroform dan Amonia	-	-	-
Terpenoid/ Triterpenoid	Liebermann-Burchard	-	-	-
Flavonoid	Natrium hidroksida	+	+	+

Berdasarkan tabel 1 di atas menunjukan ekstrak *black garlic* memiliki metabolit sekunder flavonoid

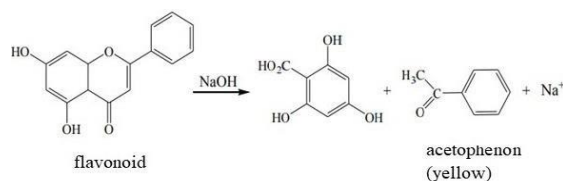
dan fenolik. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak *black garlic* yang difermentasi dari bawang putih (Pasar Pandeglang) memiliki kemampuan sebagai penstabil radikal bebas atau antioksidan. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak *black garlic* memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas radikal bebas [11]. Formulasi sediaan *black garlic* menjadi tablet tidak mempengaruhi metabolit sekunder flavonoid dan fenolik, hal tersebut ditandai dengan masih adanya kandungan flavonoid dan fenolik yang masih terkandung dalam dua formula tablet *black garlic*.

Pada pengujian fenolik di atas, semua sampel menunjukkan perubahan warna menjadi hijau, hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak BG, tablet F1, dan tablet F2 mengandung senyawa fenolik, berdasarkan hasil analisis menunjukan formula 2 memiliki kandungan fenolik yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula 1. Secara umum kompleks warna kehijauan pada reaksi pengujian fenolik di atas dikarenakan adanya interaksi kompleks fenol Cu yang teroksidasi dengan dengan reagen folin yang teroksidasi sehingga menghasilkan kompleks fenol Cu (I) teroksidasi + reagen FC teroksidasi → kompleks fenol Cu (II) teroksidasi + reagen FC tereduksi (Gambar 4).



Gambar 1. Reaksi Folin Ciocalteu dan fenolik

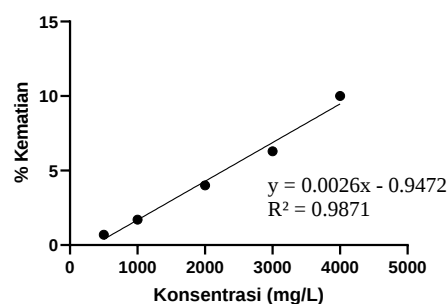
Pada pengujian flavonoid, berdasarkan tabel di atas menunjuka ketiga sampel memiliki kandungan flavonoid dan formula 2 memiliki kandungan flavonoid yang lebih tinggi dari formula 1. Pada pengujian flavonoid, hasil positif ditunjukkan dengan adanya perubahan warna menjadi kuning tua sampai merah. Perubahan warna yang ditunjukkan disebabkan oleh adanya interaksi antara flavonoid dengan NaOH.



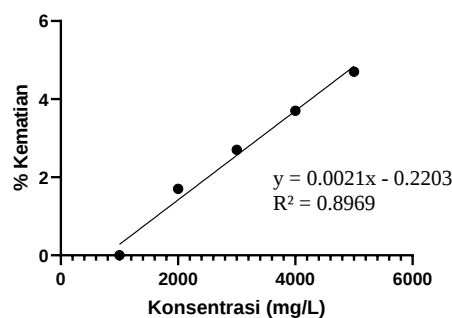
Gambar 2. Reaksi flavonoid dan Natrium hidroksida

2. Uji *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT)

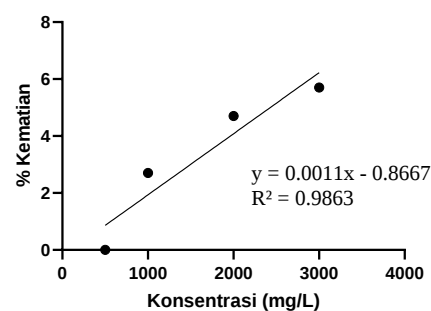
Pengujian BSLT digunakan untuk menguji efek toksik menggunakan larva *artemia salina*.



Ekstrak BG



Tablet F1



Tablet F2

Gambar 3. Kurva linier hubungan konsentrasi dan persen kematian larva *Artemia salina*

Tabel 2. Nilai LC50 ekstrak dan tablet BG

Senyawa uji	LC 50 (mg/L)
Ekstrak BG	18866,4615
Tablet Formula 1	44666,6363
Tablet Formula 2	23704, 6190

Nilai toksisitas didapatkan dari

perhitungan regresi linier $y = bx - a$ hubungan nilai konsentrasi dan nilai persen kematian larva. Pada tabel 3 didapatkan nilai LC 50 ekstrak BG, tablet F1 dan tablet F2 berturut-turut sebesar 18866,4615 mg/L, 44666,6363 mg/L, 23704, 6190 mg/L. Berdasarkan pengujian menunjukan bahwa nilai toksisitas tablet F1 dan tablet F2 menurun sampai dua kali jika dibandingkan dengan BG yang belum diformulasikan menjadi tablet atau masih menjadi ekstrak BG. Penurunan nilai toksisitas ini dikarenakan adanya interaksi dengan bahan tambahan formulasi tablet seperti aerosol, laktosa, avicel, gelatin, talk dan magnesium stearate. Pada pengujian ini formula 1 memiliki nilai toksisitas yang jauh lebih rendah dibanding dengan formula 2, pada formulasi pembuatan tablet BG, bahan tambahan yang jumlahnya berbeda adalah laktosa, avicel. Pada preformulasi formula 1 diketahui tidak menggunakan avicel sebagai pelicin, hal tersebut menyebabkan nilai toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan formula 2. Berdasarkan kongres yang diadakan WHO mengenai evaluasi keamanan dan kontaminan bahan tambahan makanan tahun 1998 menyebutkan terdapat potensial toksik pada senyawa *microcrystalline cellulose* (avicel). Dalam hal ini penurunan efek toksik pada tablet formula 1 dikarenakan pada formula tersebut tidak menggunakan avicel sebagai bahan pelicin.

3. Komputasi

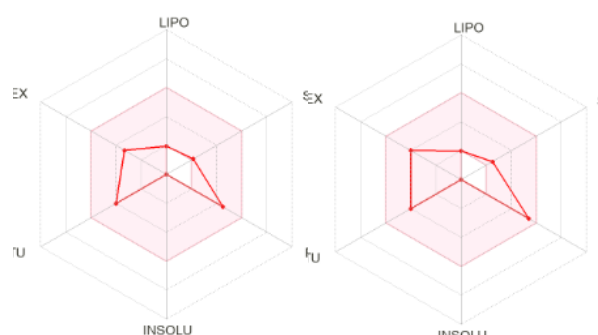
Berdasarkan penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa senyawa aktif pada BG diantaranya tercantum dalam tabel 4

Tabel 3. Senyawa Aktif Pada Black Garlic

Senyawa	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
1	S-allyl-L-Cysteine (SAC)	
2	S-allylmercaptocysteine (SAMC)	

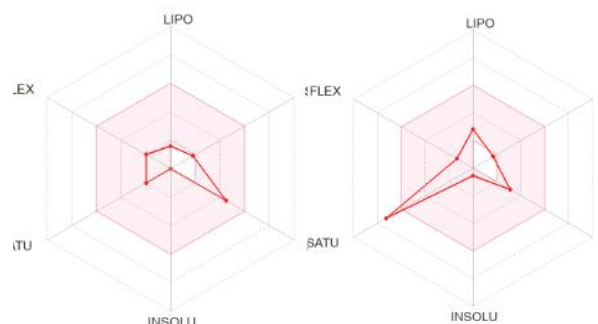
3	S-Methyl-L-Cysteine (SMC)	
4	5-Hydroxymethyl Furfural	
5	Flavonols	

1) Analisis Bioavailabilitas secara komputasi



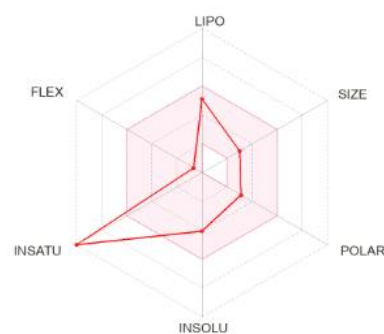
S-allyl-L-Cysteine (SAC)

S-allylmercaptocysteine (SAMC)



S-Methyl-L-Cysteine (SMC)

5-Hydroxymethyl Furfural



Flavonols

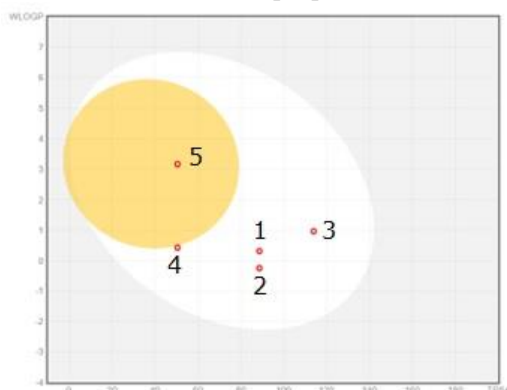
Gambar 4. Radar bioavailabilitas senyawa aktif

ekstrak black garlic

Bioavailabilitas merupakan jumlah senyawa obat yang dapat mencapai sirkulasi sistemik. Analisis prediksi bioavailabilitas senyawa obat dapat dilihat melalui sifat fisika kimia obat meliputi beberapa parameter seperti lipofilisitas, ukuran partikel, polaritas, kelarutan, fleksibilitas dan saturasi [12]. Berdasarkan gambar 6 di atas menunjukkan senyawa S-allyl-L-Cysteine (SAC), S-llylmercaptocystein (SAMC), dan S-Methyl-L-Cysteine (SMC) masih dalam area merah yang menandakan ketiga senyawa tersebut memiliki bioavailabilitas yang baik. Sedangkan dua senyawa lainnya yang terkandung dalam ekstrak *black garlic* melewati daerah merah pada bagian in situ

2) Analisis Farmakokinetik secara komputasi

Secara umum farmakokinaetik adalah evaluasi perjalanan obat sejak obat diminum sampai obat di eksresikan keluar tubuh, parameter yang dievaluasi adalah absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi [13].



Gambar 5. *Boiled egg* senyawa aktif black garlic Analisis menggunakan *boiled egg* bertujuan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa dalam menembus sawar otak [14]. Lingkaran kuning pada gambar *boild egg* menunjukkan senyawa uji dapat menembus sawar otak, sedangkan warna putih pada *boiled egg* menunjukkan bahwa senyawa uji bersifat *orally active* atau diabsorpsi baik pada saluran GI. Berdasarkan gambar di atas menunjukkan senyawa 5 yaitu flavonols dapat menembus sawar otak sedangkan senyawa 1 – 3 diketahui tidak dapat menembus sawar otak.

Tabel 4. Parameter ADME senyawa aktif *black garlic*

Parame ter ADME	S- allyl- L- Cystei ne (SAC)	S- llylmerc apt cystein (SAMC)	S- Methy l-L- Cystei ne (SMC)	5- Hydro xy methy l Furfur al	Flavon ols
-----------------------	---	--	--	---	---------------

Absorp si GI	Tingg i	Tinggi	Tingg i	Tinggi	Tinggi
Sawar otak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
Substra Inhibit	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak Ya
or CYP1 A2					
Inhibit or CYP2 C29	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
Inhibit or CYP2 C9	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Inhibit or CYP2 D6	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
or CYP3 A4					
Log Kp (cm/s)	-8,75	-8,93	-9,06	-7,46	-5,34

Berdasarkan tabel 4 di atas menunjukkan bahwa senyawa black garlic dapat diabsorpsi dengan baik pada saluran GI. Pada proses distribusi, ke empat senyawa *black garlic* tidak dapat menembus sawar otak sedangkan satu senyawa berupa flavonols dapat menembus sawar otak. Mekanisme penembusan senyawa melewati sawar otak diketahui tidak melewati substrat P-glycoprotein. Enzim sitorkrom merupakan enzim yang berperan pada proses metabolisme obat. Pada proses metabolisme diketahui senyawa aktif ekstrak *black garlic* flavonolos berinteraksi dengan enzim CYP1A2, CYP2C29, CYP2D6, CYP3A4. Interaksi terhadap enzim ini dan menghambat aktivitasnya diketahui dapat menyebabkan interaksi antara obat-obat pada fase farmakokinetik dan menyebabkan efek toksik atau efek samping yang tidak diinginkan. Namun dalam hal ini dari ke lima senyawa, empat diantaranya tidak berinteraksi dengan enzim CYP diatas sehingga memungkinkan interaksi antara obat dan obat tidak terjadi pada fase farmakokinetik dan efek toksik yang rendah [15].

Dalam hal ini, pada pengujian uji toksistas diketahui ekstrak black garlic memiliki nilai toksistas yang rendah yaitu 18866,4615 mg/L, nilai tersebut digolongkan senyawa tidak toksik. Efek toksistas yang rendah dimungkinkan karena sebagian

senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak black garlic tidak berinteraksi ataupun menghambat enzim CYP1A2, CYP2C29, CYP2D6, CYP3A4.

Pada penelitian ini, berdasarkan uji toksisitas diketahui terdapat penurunan efek toksik ketika diformulasikan dalam sediaan tablet, hal tersebut menunjukkan ke dua formulasi tablet ekstrak *black garlic* ini tergolong aman dikarenakan memiliki nilai potensial toksik yang rendah. Selain itu berdasarkan analisis profil ADME secara komputasi menunjukan senyawa *black garlic* dapat diabsorpsi melalui GI, dan potensi terjadinya interaksi obat-obat pada fase farmakokinetik sangat kecil, sehingga dalam hal ini formulasi ekstrak *black garlic* menjadi sediaan tablet dapat terus dikembangkan.

D. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa Tablet *black garlic* memiliki metabolit sekunder flavonoid dan fenolik dan nilai toksisitas senyawa *black garlic*, tablet formula 1 dan 2 berturut-turut sebesar 18866,4615 mg/L, 44666,6363 mg/L, 23704 6190 mg/L. analisis farmakokinetik menunjukan senyawa dalam black garlic diabsorpsi tinggi di dalam saluran GI sehingga dapat dikembangkan dalam sediaan *orally active*.

Pustaka

- [1] A. Reichel and P. Lienau, (2016). Pharmacokinetics in Drug Discovery: An Exposure-Centred Approach to Optimising and Predicting Drug Efficacy and Safety. *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 232, no. 235. 60, doi: 10.1007/164.
- [2] D. D. N. Alves *et al.*, (2021). Toxicological Parameters of a Formulation Containing Cinnamaldehyde for Use in Treatment of Oral Fungal Infections: An in Vivo Study. *Biomed Res. Int.*, vol. 2021, doi: 10.1155/2021/2305695.
- [3] J. A. Kramer, J. E. Sagartz, and D. L. Morris., (2007) The application of discovery toxicology and pathology towards the design of safer pharmaceutical lead candidates. *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 6, no. 8, pp. 636–649. doi: 10.1038/nrd2378.
- [4] I. P. Singh, D. Chatterjee, F. Ahmad, and R. Bajpai. (2021). Drug Discovery and Development: From Targets and Molecules to Medicines. *Drug Discov. Dev. From Targets Mol. to Med.*, pp. 1–522. doi: 10.1007/978-981-15-5534-3.
- [5] E. Kholifah and Endah. (2022). ANALISIS PROFIL FISIKA KIMIA DAN FARMAKOKINETIK SENYAWA PENTAGAMAVUNON-1 SECARA KOMPUTASI,” *Duta Pharma*, vol. 2, no. 1, pp. 1–4. doi: 10.1016/B978-008055232-3.62968-X.
- [6] A. Ruiz-Garcia, M. Bermejo, A. Moss, and V. G. Casabo. (2019). Pharmacokinetics in Drug Discovery,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 7. 2271–2280, doi: 10.1002/jps.
- [7] F. Setiyoningrum, G. Priadi, F. Afiati, N. Herlina, and A. Solikhin. (2021). Composition of spontaneous black garlic fermentation in a water bath. *Food Sci. Technol.*, vol. 41, no. 12. 557–562. doi: 10.1590/fst.28720.
- [8] T. Ahmed and C. K. Wang. (2021). Black garlic and its bioactive compounds on human health diseases: A review. *Molecules*, vol. 26, no. 16. doi: 10.3390/molecules26165028.
- [9] S. Lailatu Zahroh. (2022). OPTIMASI FORMULA TABLET BLACK GARLIC MENGGUNAKAN KOMBINASI LAKTOSA DAN AVICEL PH 102 DENGAN METODE SIMPLEX LATTICE DESIGN. Skripsi. STIKes Salsabila Serang,
- [10] R. Gul, S. U. Jan, S. Faridullah, S. Sherani, and N. Jahan. (2017). Preliminary Phytochemical Screening, Quantitative Analysis of Alkaloids, and Antioxidant Activity of Crude Plant Extracts from Ephedra intermedia Indigenous to Balochistan. *Sci. World J.*, vol. 2017, no.1. doi: 10.1155/2017/5873648.
- [11] X. Lu, N. Li, X. Qiao, Z. Qiu, and P. Liu. (2016). Composition analysis and antioxidant properties of black garlic extract. *J. Food Drug Anal.*, vol. 25, no. 2, pp. 340–349, 2017, doi: 10.1016/j.jfda.05.011.
- [12] A. N. Allam. 2015. Bioavailability : A Pharmaceutical Review. no. 2.
- [13] S. Shugarts and L. Z. Benet. (2009). The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharm. Res.*, vol. 26, no. 9, pp. 2039–2054. doi: 10.1007/s11095-009-9924-0.
- [14] R. R. R. Bahi, R. Herowati, and N. 275

- Harmastuti. (2020). Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai Antihiperglikemia serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas. *Pharm. J. Farm. Indones. (Pharmaceutical J. Indones.)*, vol. 17, no. 2, p. 466. doi: 10.30595/pharmacy.v17i2.8944.
- [15] W. Gerber, J. D. Steyn, A. F. Kotzé, and J. H. Hamman. (2018). Beneficial pharmacokinetic drug interactions: A tool to improve the bioavailability of poorly permeable drugs. *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 3, pp. 1–15. doi: 10.3390/pharmaceutics10030106.