

Tinjauan Kimia Medisinal dalam Pengembangan Obat Berbasis Flavonoid: Studi Literatur

Saeful Amin¹, Ratna Wulandari^{2*}

¹⁻² Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

*Penuli Korespondensi: ratnaawln@gmail.com²

Abstract. *Flavonoids are natural polyphenols that are abundantly found in a wide variety of fruits, vegetables, seeds, and medicinal plants, and are known for their wide-ranging antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, and antidiabetic effects. This comprehensive review outlines the important role of medicinal chemistry in the development of flavonoid-based therapeutics, with a particular focus on classification, structure activity relationships (SAR), mechanisms of action, and various strategies to improve bioavailability. Literature from PubMed, Scopus, and Google Scholar indicates that structural features such as hydroxyl group number and position, the C2=C3 double bond, and modifications like methylation, glycosylation, or prenylation strongly influence biological activity and pharmacokinetics. Clinical use is limited by poor solubility, rapid metabolism, and low stability. Chemical modification and advanced delivery systems including liposomes, nanoparticles, nanocrystals, micelles, and natural carriers can enhance solubility and plasma concentration. Combining medicinal chemistry with modern formulation technologies may enable flavonoids to become safe and effective therapeutic agents.*

Keywords: *Bioavailability; Drug delivery; Flavonoid; Medicinal Chemistry; Structure Activity Relationship*

Abstrak. Flavonoid merupakan senyawa polifenol alami yang banyak ditemukan dalam berbagai jenis buah-buahan, sayuran, biji-bijian, dan tanaman obat, serta dikenal memiliki berbagai efek biologis seperti antioksidan, antikanker, antiinflamasi, dan antidiabetes. Tinjauan ini membahas peran penting kimia medisinal dalam pengembangan terapeutik berbasis flavonoid, dengan fokus pada klasifikasi, hubungan struktur aktivitas (SAR), mekanisme aksi, serta berbagai strategi untuk meningkatkan ketersediaan hayati senyawa bioavailabilitas. Literatur dari basis data seperti PubMed, Scopus, dan Google Scholar menunjukkan bahwa ciri-ciri struktural, seperti jumlah dan posisi gugus hidroksil, keberadaan ikatan rangkap C2=C3, serta modifikasi seperti metilasi, glikosilasi, dan prenilasi sangat memengaruhi aktivitas biologis dan sifat farmakokinetik. Kendala utama pemanfaatan klinis adalah kelarutan rendah, metabolisme yang cepat, dan stabilitas terbatas. Modifikasi kimia serta system penghantaran modern termasuk liposom, nanopartikel, nanokristal, misel, dan pembawa alami terbukti meningkatkan kelarutan dan konsentrasi dalam plasma. Kolaborasi antara kimia medisinal dan teknologi formulasi modern berpotensi menjadikan flavonoid sebagai agen terapeutik yang aman dan efektif di masa depan.

Kata Kunci: *Bioavailabilitas; Flavonoid; Hubungan Struktur Aktivitas; Kimia Medisinal; Penghantaran obat*

1. LATAR BELAKANG

Flavonoid merupakan kelompok besar senyawa polifenol alami yang tersebar luas pada buah, sayur, biji, dan tanaman obat. Senyawa ini memiliki aktivitas biologis yang luas, seperti antioksidan, antikanker, antiinflamasi, dan antidiabetes, sehingga berpotensi besar dikembangkan sebagai agen terapeutik berbasis bahan alam. Dari perspektif kimia medisinal, struktur dasar flavonoid berbentuk C6–C3–C6 memungkinkan berbagai modifikasi, misalnya hidroksilasi, metilasi, dan glikosilasi yang berperan penting dalam menentukan hubungan struktur-aktivitas (*Structure Activity Relationship/SAR*) dan potensi farmakologisnya (Kumar and Pandey 2013).

Namun, pemanfaatan flavonoid dalam aplikasi klinis masih dibatasi oleh bioavailabilitas yang rendah akibat kelarutan air yang buruk, metabolisme first-pass yang cepat, dan stabilitas yang terbatas. Berbagai pendekatan telah dikembangkan, termasuk modifikasi kimia dan

formulasi berbasis nanoteknologi untuk meningkatkan kelarutan, permeabilitas, serta distribusi jaringan (Juneja et al. 2022).

Seiring berkembangnya teknologi penghantaran obat, sistem berbasis nanopartikel seperti liposom, nanokristal, dan phytosome telah terbukti meningkatkan konsentrasi plasma dan efektivitas biologis flavonoid secara signifikan, membuka peluang besar bagi pengembangan obat yang lebih stabil dan efisien (Stevens Barrón et al. 2023).

Penelitian ini disusun dengan pendekatan studi literatur kualitatif-deskriptif, yaitu menelaah dan mensintesis hasil penelitian dari berbagai sumber ilmiah yang relevan dan terkini. Pendekatan ini memungkinkan peneliti memperoleh pemahaman komprehensif mengenai tren, tantangan, dan peluang pengembangan obat berbasis flavonoid (Snyder 2019).

2. KAJIAN TEORITIS

Flavonoid merupakan kelompok besar senyawa polifenol alami dengan kerangka dasar C6–C3–C6, yaitu dua cincin aromatik (A dan B) yang dihubungkan oleh satu cincin heterosiklik (C). Variasi tingkat oksidasi, jumlah dan posisi gugus hidroksil, serta pola glikosilasi pada kerangka tersebut menghasilkan subkelas yang beragam dan menimbulkan perbedaan karakteristik kimia maupun biologis (Zhuang et al. 2023). Secara umum flavonoid dikelompokkan menjadi tujuh subkelas utama, yaitu flavon, flavonol, flavanon, isoflavonoid, neoflavonoid, flavanol (flavan-3-ol/katekin), dan antosianin (Dias, Pinto, and Silva 2021).

Setiap subkelas memiliki ciri khas struktur dan contoh senyawa yang menonjol. Flavon, dengan kerangka 2-phenylchromen-4-one dan gugus keton pada C4, diwakili oleh apigenin dan luteolin. Flavonol, yang merupakan 3-hydroxyflavone dengan gugus hidroksil pada C3, contohnya kaempferol dan quercetin. Flavanon atau dihydroflavon memiliki cincin C jenuh, misalnya naringenin dan hesperetin. Isoflavonoid ditandai oleh posisi cincin B pada karbon ke-3, seperti genistein dan daidzein. Neoflavonoid memiliki kerangka 4-phenylcoumarin. Flavanol (katekin) adalah turunan 3-hydroxyflavanone yang mencakup catechin dan epicatechin, sedangkan antosianin merupakan pigmen glikosilasi yang memberi warna merah-ungu pada jaringan tanaman, contohnya cyanidin dan delphinidin. Perbedaan substitusi dan konfigurasi inilah yang menentukan sifat kimia, kelarutan, serta kemampuan masing-masing senyawa dalam berinteraksi dengan target biologis (Chen et al. 2023).

Dari perspektif kimia medisinal, keragaman struktur ini menjadi landasan penting untuk memahami hubungan struktur–aktivitas (Structure-Activity Relationship/SAR). Jumlah dan posisi gugus hidroksil, keberadaan ikatan rangkap C2=C3, serta modifikasi substituen lain terbukti sangat memengaruhi bioaktivitas. Pola katekol (3',4'-dihidroksi) pada cincin B,

misalnya, meningkatkan kemampuan menangkap radikal bebas karena mendukung delokalisasi elektron dan stabilisasi radikal. Kehadiran ikatan rangkap C2=C3 pada inti flavon dan flavonol juga memperkuat aktivitas antioksidan dibanding flavanon yang jenuh. Sebaliknya, metilasi atau metoksilasi tertentu dapat meningkatkan permeabilitas membran, meskipun kadang menurunkan kapasitas antioksidan (Dias et al. 2021). Modifikasi prenilasi penambahan gugus prenil atau geranil meningkatkan lipofilisitas sehingga interaksi dengan membran sel dan protein target menjadi lebih kuat, yang berdampak pada potensi antikanker dan antiinflamasi. Posisi prenil pun menentukan, misalnya prenil di C-8 terbukti meningkatkan sitotoksitas, sedangkan gugus metoksi di C-2' dapat menurunkan efek tersebut (Morante-Carriel et al. 2024).

Selain itu, glikosilasi dapat memperbaiki kelarutan dan transport senyawa di saluran pencernaan, sehingga berpotensi meningkatkan bioavailabilitas tanpa selalu menurunkan potensi biologis. Kerangka dasar C6–C3–C6 dengan substituen elektron-donor seperti –OH atau –OCH₃ pada posisi tertentu merupakan kunci dalam mengoptimalkan efek antioksidan dan antikanker flavonoid (Hao et al. 2024). Pemahaman mendalam mengenai karakteristik struktural serta SAR ini menjadi dasar perancangan modifikasi kimia dan formulasi penghantaran obat, yang sangat relevan dalam upaya mengatasi masalah bioavailabilitas rendah serta variabilitas farmakokinetik flavonoid.

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan sebagai tinjauan pustaka (literature review) dengan pendekatan deskriptif-kualitatif. Sumber data diperoleh melalui penelusuran artikel ilmiah di PubMed, Scopus, dan Google Scholar dengan kata kunci flavonoid, kimia medisinal, hubungan struktur aktivitas, bioavailabilitas, penghantaran obat. Dari pencarian awal diperoleh 75 artikel dari Google Scholar, 32 artikel dari PubMed, dan 28 artikel dari Scopus. Setelah dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi (artikel terbit 2021–2025, tersedia full text, dan relevan dengan pengembangan obat berbasis flavonoid), diperoleh 20 artikel yang dianalisis dalam kajian ini, sesuai dengan daftar pustaka. Artikel yang memenuhi kriteria dianalisis dengan pendekatan tematik untuk mengekstrak pola, temuan utama, dan isu penting, kemudian disusun secara sistematis sebagai dasar pembahasan dan kesimpulan penelitian.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelusuran literatur melalui PubMed, Scopus, dan Google Scholar serta seleksi sesuai kriteria inklusi, diperoleh 20 artikel yang dianalisis. Artikel-artikel tersebut menjadi dasar dalam pembahasan tematik mengenai tantangan pengembangan obat berbasis flavonoid, strategi modifikasi struktur kimia, serta penerapan teknologi penghantaran modern.

Pengembangan obat berbasis flavonoid menghadapi sejumlah tantangan besar, terutama pada aspek bioavailabilitas. Sebagian besar flavonoid memiliki kelarutan air yang rendah, stabilitas terbatas, serta mengalami metabolisme fase I dan II yang cepat di hati maupun usus. Hal ini menyebabkan kadar plasma flavonoid sulit dipertahankan pada konsentrasi terapeutik, sehingga efektivitas *in vivo* sering kali tidak sebanding dengan hasil *in vitro* yang menjanjikan (Taldaev et al. 2025). Hambatan farmakokinetik ini menjadi salah satu alasan mengapa flavonoid belum banyak diterapkan dalam terapi klinis modern. Dari perspektif kimia medisinal, modifikasi struktur flavonoid terbukti dapat meningkatkan stabilitas dan permeabilitas membran. Misalnya, glikosilasi mampu memperbaiki kelarutan tanpa selalu menurunkan aktivitas biologis, sementara metilasi atau asetilasi dapat memperpanjang waktu paruh senyawa. Prenilasi juga terbukti meningkatkan lipofilisitas dan memperkuat interaksi dengan target biologis, meski kadang menurunkan efek antioksidan tertentu (Elsori et al. 2025). Oleh karena itu, desain molekul flavonoid perlu mempertimbangkan keseimbangan antara optimasi aktivitas biologis dan perbaikan sifat farmakokinetik.

Strategi lain yang banyak dilaporkan adalah penerapan teknologi penghantaran obat modern. Formulasi berbasis nanoteknologi, seperti liposom, nanopartikel polimer, nanokristal, micelle, dan phytosome, secara konsisten meningkatkan kelarutan, permeabilitas, serta bioavailabilitas flavonoid. Studi literatur menunjukkan bahwa beberapa sistem nano mampu meningkatkan konsentrasi plasma flavonoid hingga lebih dari lima kali lipat dibandingkan bentuk konvensional (Ranjbar et al. 2023). Bahkan, penelitian pada liposom yang diarahkan ke otak memperlihatkan peningkatan distribusi rutin ke jaringan target dengan profil farmakokinetik yang lebih baik (Wu et al. 2024).

Selain nanoteknologi, penggunaan carrier alami juga menjanjikan. Studi terbaru menunjukkan bahwa *Astragalus polysaccharides* (APS) dapat digunakan sebagai self-assembled carrier untuk flavonoid. Sistem ini mampu meningkatkan kelarutan, stabilitas gastrointestinal, serta parameter farmakokinetik seperti AUC dan C_{max} pada model hewan (Yang et al. 2023). Pendekatan ini tidak hanya memperbaiki sifat biopharmaceutical flavonoid, tetapi juga lebih ekonomis dan biokompatibel dibandingkan carrier sintesis.

Nanogels juga dilaporkan sebagai salah satu sistem penghantaran inovatif. Formulasi ini meningkatkan stabilitas flavonoid terhadap kondisi lingkungan (pH, cahaya) serta memperbaiki bioaksesibilitas dan cellular uptake. Namun, meskipun hasil pra-klinis sangat menjanjikan, data toksisitas jangka panjang dan biodistribusi masih terbatas, sehingga keamanan penggunaannya perlu diteliti lebih lanjut sebelum diaplikasikan dalam uji klinis (Liga and Paul 2025).

Dalam konteks aplikasi klinis, flavonoid yang diformulasikan telah menunjukkan potensi besar, terutama pada penyakit kanker, diabetes, dan inflamasi. Pada kanker kolorektal, formulasi nanofarmasi berbasis flavonoid terbukti meningkatkan aktivitas antitumor sekaligus mengurangi toksisitas sistemik (Smeu et al. 2025). Pada melanoma, flavonoid dalam sistem penghantaran modern memperlihatkan peningkatan efek antiproliferatif, meskipun tantangan terkait biodistribusi dan potensi toksisitas pada jaringan sehat masih menjadi perhatian utama (Cunha, Daniel-da-Silva, and Oliveira 2022). Hal ini menegaskan bahwa penelitian lanjutan diperlukan untuk memastikan efektivitas sekaligus keamanan jangka panjang dari flavonoid terformulasi.

Secara keseluruhan, tantangan utama pengembangan obat berbasis flavonoid adalah rendahnya bioavailabilitas dan variabilitas farmakokinetik, sementara peluang terbesar terletak pada integrasi antara modifikasi kimia medisinal dan teknologi penghantaran modern. Pendekatan ini tidak hanya meningkatkan sifat farmasetik flavonoid, tetapi juga memperluas potensi terapinya pada berbagai penyakit degeneratif. Dengan penelitian lebih lanjut, flavonoid berpotensi besar menjadi agen terapeutik modern, baik sebagai terapi tunggal maupun adjuvan.

Formulasi nanopartikel yang membawa flavonoid terbukti memberikan efek imunomodulator yang lebih kuat dibandingkan senyawa flavonoid bebas. (Stevens Barrón et al. 2023) melaporkan bahwa nanopartikel-flavonoid mampu menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, sehingga efek antiinflamasi menjadi lebih signifikan. Temuan ini memperkuat bahwa peran nanoteknologi bukan hanya meningkatkan bioavailabilitas, tetapi juga mengubah profil farmakodinamik flavonoid.

Inovasi nanomedisin berbasis produk alami dengan sifat self-targeting juga semakin banyak dikembangkan. Strategi self-targeting memungkinkan flavonoid berakumulasi secara selektif pada jaringan target tanpa membutuhkan carrier sintesis tambahan, sehingga menurunkan risiko toksisitas dan meningkatkan selektivitas aksi (Liu et al. 2025).

Selain penggunaan sistem penghantaran oral atau sistemik, aplikasi topikal flavonoid juga mengalami perkembangan pesat. menunjukkan bahwa enkapsulasi flavonoid dalam nanopartikel lipid maupun polimer meningkatkan permeasi melalui stratum korneum dan

mempertahankan aktivitas antioksidan lebih lama pada jaringan kulit. Hal ini membuka peluang besar untuk pemanfaatan flavonoid dalam dermatologi, baik sebagai agen antiinflamasi topikal maupun sebagai pelindung terhadap kerusakan akibat radiasi UV (Fonseca et al. 2023).

Dalam konteks onkologi, penggunaan nanofarmasi berbasis flavonoid memberikan hasil yang sangat menjanjikan, flavonoid yang diformulasikan dalam sistem nanopartikel dapat meningkatkan internalisasi pada sel kanker kolorektal, memperpanjang retensi di jaringan tumor, serta mengurangi toksisitas sistemik dengan pelepasan obat yang lebih terkontrol (Smeu et al. 2025).

Selain sistem penghantaran berbasis liposom dan nanopartikel lipid, nanogel berbasis flavonoid juga menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan stabilitas dan efektivitas terapi. (Liga and Paul 2025) menjelaskan bahwa nanogel mampu melindungi flavonoid dari degradasi akibat cahaya, pH, maupun enzim pencernaan, sehingga bioaksesibilitasnya meningkat secara signifikan. Keunggulan lain dari nanogel adalah kapasitasnya untuk melepaskan flavonoid secara terkontrol dan mempertahankan konsentrasi terapeutik dalam waktu yang lebih lama.

Sejumlah studi mutakhir menunjukkan bahwa penggunaan nanocarrier seperti nanoemulsi, liposom, nanopartikel polimerik, dan lipid nanopartikel secara signifikan meningkatkan penetrasi flavonoid ke stratum korneum serta mempertahankan aktivitas antioksidan lebih lama dalam jaringan kulit. Formulasi-tersebut juga menunjukkan pelepasan yang terkendali (controlled release) dan stabilitas yang lebih baik terhadap faktor eksternal seperti cahaya dan oksidasi, menjadikan flavonoid lebih efektif sebagai agen antiinflamasi dan pelindung terhadap kerusakan oleh radiasi UV pada aplikasi topikal (Zazuli et al. 2025).

Dengan demikian, pendekatan integratif antara kimia medisinal, modifikasi struktur, dan sistem penghantaran modern terbukti mampu mengoptimalkan potensi flavonoid sebagai agen terapeutik. Penerapan formulasi inovatif seperti nanopartikel, nanogel, maupun carrier alami tidak hanya memperbaiki bioavailabilitas, tetapi juga memperluas spektrum aksi farmakologis flavonoid, termasuk efek imunomodulator, antiinflamasi, dan fotoprotektif pada aplikasi topikal. Namun, meskipun hasil pra-klinis menunjukkan prospek yang kuat, uji klinis terstandar masih sangat diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan jangka panjang penggunaan flavonoid dalam terapi modern.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Flavonoid memiliki potensi besar sebagai agen terapeutik karena aktivitas biologisnya yang luas, termasuk antioksidan, antikanker, antiinflamasi, dan antidiabetes. Namun, pemanfaatannya masih dibatasi oleh bioavailabilitas rendah, kelarutan air yang buruk, metabolisme first-pass yang cepat, dan stabilitas yang terbatas. Kajian literatur menunjukkan bahwa modifikasi kimia seperti metilasi, glikosilasi, dan prenilasi serta penerapan teknologi penghantaran modern, misalnya liposom, nanopartikel, nanokristal, micelle, dan carrier alami, mampu meningkatkan kelarutan, permeabilitas, dan konsentrasi plasma. Integrasi antara pendekatan kimia medisinal dengan inovasi formulasi menjadi kunci untuk mengoptimalkan aktivitas farmakologis dan memperluas peluang aplikasi klinis flavonoid.

Penelitian lanjutan disarankan untuk menilai secara mendalam profil farmakokinetik, toksisitas jangka panjang, dan keamanan penggunaan flavonoid dalam berbagai sistem penghantaran modern melalui uji pra-klinis dan uji klinis terstandar. Kolaborasi multidisiplin antara kimia medisinal, teknologi farmasi, dan penelitian klinis diperlukan agar pengembangan formulasi flavonoid dapat dipercepat menuju produk obat modern yang efektif, aman, dan sesuai standar regulasi.

DAFTAR REFERENSI

- Chen, Shen, Xiaojing Wang, Yu Cheng, Hongsheng Gao, and Xuehao Chen. 2023. "Tinjauan Klasifikasi, Biosintesis, Aktivitas Biologis Dan Potensi Penerapan Flavonoid." *Molecules* 28(13):1–27. <https://doi.org/10.3390/molecules28134982>
- Cunha, Catarina, Ana L. Daniel-da-Silva, and Helena Oliveira. 2022. "Drug Delivery Systems and Flavonoids: Current Knowledge in Melanoma Treatment and Future Perspectives." *Micromachines* 13(11):1–18. <https://doi.org/10.3390/mi13111838>
- Dias, Maria Celeste, Diana C. G. A. Pinto, and Artur M. S. Silva. 2021. "Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity." *Molecules* 26(17):1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
- Elsori, Deena, Pratibha Pandey, Meenakshi Verma, Nasir Vadia, R. Roopashree, Manish Vyas, L. Lakshmi, Laxmidhar Maharana, Deepak Nathiya, Mohd Saeed, Safia Obaidur Rab, and Fahad Khan. 2025. "Recent Advancement in the Anticancer Efficacy of the Natural Flavonoid Scutellarin: A Comprehensive Review." *Frontiers in Pharmacology* 16(March):1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1579609>
- Fonseca, Magda, Mubashar Rehman, Raquel Soares, and Pedro Fonte. 2023. "The Impact of Flavonoid-Loaded Nanoparticles in the UV Protection and Safety Profile of Topical

- Sunscreens.” *Biomolecules* 13(3):1–32. <https://doi.org/10.3390/biom13030493>
- Hao, Baocheng, Zhen Yang, Haoyu Liu, Yu Liu, and Shengyi Wang. 2024. “Advances in Flavonoid Research: Sources, Biological Activities, and Developmental Prospectives.” *Current Issues in Molecular Biology* 46(4):2884–2925. <https://doi.org/10.3390/cimb46040181>
- Juneja, Subhavna, Boxin Zhang, Nabila Nujhat, and Alan X. Wang. 2022. “Quantitative Sensing of Domoic Acid from Shellfish Using Biological Photonic Crystal Enhanced SERS Substrates.” *Molecules* 27(23). <https://doi.org/10.3390/molecules27238364>
- Kumar, Shashank, and Abhay K. Pandey. 2013. “Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview.” *The Scientific World Journal* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Liga, Sergio, and Cristina Paul. 2025. “Flavonoid-Based Nanogels : A Comprehensive Overview.” *Gels* 11:267. <https://doi.org/10.3390/gels11040267>
- Liu, Haifan, Xingyue Jin, Suyi Liu, Xinyue Liu, Xiao Pei, Kunhui Sun, Meifang Li, Ping Wang, Yanxu Chang, Tiejie Wang, Bing Wang, and Xie An Yu. 2025. “Recent Advances in Self-Targeting Natural Product-Based Nanomedicines.” *Journal of Nanobiotechnology* 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03092-9>
- Morante-Carriel, Jaime, Hugo Nájera, Antonio Samper-Herrero, Suzana Živković, María José Martínez-Esteso, Ascensión Martínez-Márquez, Susana Sellés-Marchart, Anna Obrebska, and Roque Bru-Martínez. 2024. “Therapeutic Potential of Prenylated Flavonoids of the Fabaceae Family in Medicinal Chemistry: An Updated Review.” *International Journal of Molecular Sciences* 25(23). <https://doi.org/10.3390/ijms252313036>
- Ranjbar, Shahla, Abbasali Emamjomeh, Fatemeh Sharifi, Atefeh Zarepour, Kian Aghaabbasi, Ali Dehshahri, Azadeh Mohammadi Sepahvand, Ali Zarrabi, Hamid Beyzaei, Mohammad Mehdi Zahedi, and Reza Mohammadinejad. 2023. “Lipid-Based Delivery Systems for Flavonoids and Flavonolignans: Liposomes, Nanoemulsions, and Solid Lipid Nanoparticles.” *Pharmaceutics* 15(7). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071944>
- Smeu, Andreea, Iasmina Marcovici, Cristina Adriana Dehelean, Stefania Irina Dumitrel, Claudia Borza, and Rodica Lighezan. 2025. “Flavonoids and Flavonoid-Based Nanopharmaceuticals as Promising Therapeutic Strategies for Colorectal Cancer—An Updated Literature Review.” *Pharmaceutics* 18(2). <https://doi.org/10.3390/ph18020231>

- Snyder, Hannah. 2019. "Literature Review as a Research Methodology: An Overview and Guidelines." *Journal of Business Research* 104(March):333–39. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Stevens Barrón, Jazmín Cristina, Christian Chapa González, Emilio Álvarez Parrilla, and Laura Alejandra De la Rosa. 2023. "Nanoparticle-Mediated Delivery of Flavonoids: Impact on Proinflammatory Cytokine Production: A Systematic Review." *Biomolecules* 13(7):1–21. <https://doi.org/10.3390/biom13071158>
- Taldaev, Amir, Artem A. Svotin, Semyon I. Obukhov, Roman P. Terekhov, and Irina A. Selivanova. 2025. "Modification of Biopharmaceutical Parameters of Flavonoids: A Review." *Frontiers in Chemistry* 13(April):1–16. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1602967>
- Wu, Changxu, Jinwu Zhang, Shisen Yang, Chunzi Peng, Maojie Lv, Jing Liang, Xiaoning Li, Liji Xie, Yingyi Wei, Hailan Chen, Jiakang He, Tingjun Hu, Zhixun Xie, and Meiling Yu. 2024. "Preparation and Pharmacokinetics of Brain-Targeted Nanoliposome Loaded with Rutin." *International Journal of Molecular Sciences* 25(21). <https://doi.org/10.3390/ijms252111404>
- Yang, Bing, Xiaochun Wu, Jingqi Zeng, Jinjing Song, Tianhao Qi, Yanjun Yang, Dingkun Liu, Yulin Mo, Miao He, Liang Feng, and Xiaobin Jia. 2023. "A Multi-Component Nano-Co-Delivery System Utilizing Astragalus Polysaccharides as Carriers for Improving Biopharmaceutical Properties of Astragalus Flavonoids." *International Journal of Nanomedicine* 18(October):6705–24. <https://doi.org/10.2147/IJN.S434196>
- Zazuli, Zulfan, Rika Hartati, Cornelia Rosasepti Rowa, Sukmadjaja Asyarie, and Satrialdi. 2025. "The Potential Application of Nanocarriers in Delivering Topical Antioxidants." *Pharmaceuticals* 18(1). <https://doi.org/10.3390/ph18010056>
- Zhuang, Wei-bing, Yu-hang Li, Xiao-chun Shu, Yu-ting Pu, Xiao-jing Wang, Tao Wang, and Zhong Wang. 2023. "The Classification, Molecular Structure and Biological Biosynthesis of Flavonoids, and Their Roles in Biotic and Abiotic Stresses." <https://doi.org/10.3390/molecules28083599>