

## Peningkatan Laju Disolusi Dispersi Padat Amorf Genistein dengan PVP K-30

(Dissolution rate improvement of genistein by amorphous solid dispersion in PVP K-30)

Erizal Zaini<sup>1\*</sup>, Vike Zulia Putri<sup>2</sup>, Maria Dona Octavia<sup>2</sup>, & Friardi Ismed<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Andalas

<sup>2</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

### Keywords:

genistein; PVP K-30;  
solid dispersion;  
dissolution rate.

### Kata Kunci:

genistein; PVP K-30;  
dispersi padat; laju  
disolusi.

**ABSTRACT:** Amorphous solid dispersions of a poorly water-soluble drug genistein in PVP K-30 were prepared by solvent co-evaporation technique using organic solvent methanol. Solid dispersions system was prepared with several variations of the drug to polymer 2:1, 1:1 dan 1:2 w/w. Solid state properties of solid dispersion system were evaluated by powder X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy, and differential scanning calorimetry, and microscopic SEM. Dissolution rate profile was conducted in distilled water medium by using dissolution tester apparatus type II USP. Base on X-ray diffractometry analysis, differential scanning calorimetry and microscopic SEM, crystalline phase of genistein decreased in crystallinity index and formation of the amorphous state. Dissolution rate profile showed that genistein in amorphous solid dispersion had a faster dissolution rate in comparison to intact genistein. This study suggests that preparation of the solid dispersion of genistein in PVP K-30 is an effective approach to improve the dissolution rate of genistein.

**ABSTRAK:** Sistem dispersi padat amorf senyawa obat yang sukar larut air genistein dalam PVP K-30 dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan pelarut metanol. Sistem dispersi padat dibuat dengan variasi perbandingan obat : polimer 2:1, 1:1 dan 1:2 b/b. Sifat padatan serbuk sistem dispersi padat dievaluasi dengan metode analisa difraksi sinar-X, termal DSC, spektroskopik FT-IR dan mikroskopik SEM. Profil disolusi dilakukan dalam medium air suling dengan alat uji disolusi tipe II USP. Hasil analisa difraksi sinar-X, termal DSC dan mikroskopik SEM, fase kristalin genistein mengalami penurunan derajat kristalinitas dan pembentukan fase amorf. Profil laju disolusi menunjukkan bahwa sistem dispersi padat genistein memiliki laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan genistein murni. Studi ini membuktikan bahwa pembentukan sistem dispersi padat genistein dengan polimer PVP K-30 efektif memperbaiki laju disolusi genistein.

Access this article

doi: [10.29208/jsfk.2017.4.1.197](https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.197)



## PENDAHULUAN

Kelarutan dan laju disolusi senyawa obat yang rendah dalam air merupakan salah satu permasalahan besar dalam pengembangan dan manufaktur sediaan padat (tablet, kapsul) di industri farmasi. Lebih dari 80 % sediaan obat dipasaran adalah dalam bentuk tablet, dan 40 % dari senyawa obat tersebut memiliki kelarutan yang rendah dalam air, serta hampir 80 – 90 % senyawa kandidat obat yang dalam tahap penelitian juga memiliki permasalahan kelarutan dan laju disolusi [1,2].

Berdasarkan Biopharmaceutical classification

system (BCS) senyawa obat diklasifikasi kedalam empat kategori, kelas I (kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi), II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi), III (kelarutan tinggi, permeabilitas rendah dan kelas IV (kelarutan rendah, permeabilitas rendah) Senyawa obat yang masuk dalam kategori kelas II dan IV seringkali mengalami absorpsi yang rendah dalam cairan saluran pencernaan [3]. Berbagai strategi telah dilaporkan untuk memperbaiki laju disolusi senyawa obat kelas II dan IV ini, antara lain pembuatan garam, kokristal, transformasi fase amorf dan sistem dispersi padat merupakan salah satu teknik yang menarik untuk meningkatkan laju disolusi senyawa obat

\*Corresponding Author: Erizal Zaini

Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Andalas,  
Kampus Limau Manis, Kec. Pauh, Kota Padang, Sumbar 21563.  
Email: erizal@ffarmasi.unand.ac.id

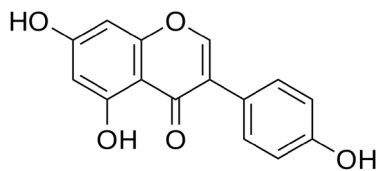
Article History:

Received: 15 Oct 2017

Accepted: 20 Nov 2017

Published: 30 Nov 2017

yang rendah kelarutan dalam air. Istilah sistem dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi satu atau lebih senyawa obat dalam pembawa atau matriks inert dalam keadaan padat yang dibuat dengan metode pelarutan, pelelehan atau gabungan keduanya [4,5,6,7].



**Gambar 1.** Struktur kimia genistein [8].

Genistein (Gambar 1) dengan nama kimia 5,7,4-trihidroksi isoflavon merupakan salah satu senyawa alam turunan isoflavon yang banyak terdapat dalam tanaman kedelai. Genistein memiliki banyak aktifitas farmakologis antara lain; sebagai kardioprotektif, antiosteoporesis, anti mutagenik, anti kanker dan anti oksidan [8,9]. Kelarutan genistein yang rendah dalam air, membatasi penggunaan secara klinis. Beberapa studi terdahulu untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi genistein telah dilaporkan, diantaranya; pembuatan nanopartikel dan mikropartikel dengan polimer hidrofilik, pembuatan kompleks inklusi dan formulasi polimerik misel [10,11,12,13]. Tujuan dari penelitian ini, adalah memperbaiki laju disolusi genistein dengan teknik sistem dispersi padat menggunakan polimer hidrofilik PVP K-30 dan melakukan karakterisasi sistem dispersi padat yang terbentuk dengan analisa difraksi sinar-X, analisa termal DSC, analisa spektroskopi FT-IR dan analisa mikroskopik SEM.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Genistein diperoleh dari Baoji Guakang Bio-Technology Co.Ltd, China. Polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) diperoleh dari Nanhang Industrial Co.Ltd., China. Metanol, kalium dihidrogen fosfat, natrium hidroksida diperoleh dari Merck (Germany). Natrium lauril Sulfat diperoleh dari PT.Bratachem (Indonesia).

### Pembuatan sistem dispersi padat

Sistem dispersi padat genistein dan PVP K-30 dengan berbagai perbandingan 1:2; 1:1 dan 2:1 b/b dibuat dengan metode solvent co-evaporation (penguapam pelarut). Genistein dan polimer dilarutkan dalam metanol dengan bantuan pengaduk magnetik. Kemudian larutan diuapkan dalam oven vakum pada suhu 40-50 °C sampai kering

dan massa yang terbentuk digerus dan dilewatkan melalui ayakan mesh 70. Dan disimpan dalam desikator.

### Analisa difraksi sinar-X serbuk

Perubahan sifat padatan sistem dispersi padat diamati dengan analisa difraksi sinar-X serbuk, dengan menggunakan difraktometer sinar-X (X'Pert XRD Powder type PW 30/40 PANalytical, The Netherlands). Serbuk sistem dispersi padat dan genistein diletakkan dalam sampel holder serta diratakan untuk mencegah orientasi partikel serbuk. Analisis dilakukan pada sudut difraksi 2 theta 5 – 50 °. Kondisi pengukuran sebagai berikut; logam target Cu, K $\alpha$  filter, voltase 45 kV dan arus 40 mA.

### Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Analisis dilakukan menggunakan alat DSC (Mettler Toledo, Switzerland). Sampel sejumlah 3-5 mg dikrusibel pan, kemudian ditutup dengan cover langsung dikempa, masukkan ke alat atur aliran gas nitrogen 20 ml/menit. Rentang suhu pemanasan dimulai dari 25 sampai 350 °C dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit.

### Analisis morfologi partikel dengan scanning electron microscope (SEM)

Pengamatan morfologi partikel dilakukan dengan alat SEM (HITACHI type S-3400N, Japan). Serbuk disalut dengan lapisan tipis gold palladium pada kondisi vakum. Kemudian sampel serbuk discan dan mikrofoto diambil dengan alat SEM pada perbesaran yang tepat.

### Analisa spektroskopi FT-IR

Spektrum inframerah genistein dan sistem dispersi padat diperoleh dengan alat Spektrofotometer FT-IR (Thermo Scientific, USA). Sample didispersikan dalam serbuk kalium bromida dan dikompresi menjadi pellet. Spektrum sampel direkam pada bilangan gelombang 400 – 4000 cm<sup>-1</sup>.

### Profil laju disolusi

Penentuan profil laju disolusi genistein dilakukan dengan menggunakan alat disolusi USP tipe II (Copley, Scientific Type NE4-COPD, UK). Medium yang digunakan larutan dapar posfat pH 6,8 yang mengandung natrium lauril sulfat 0.25 % sebanyak 900 mL. Kecepatan pengadukan diatur pada 50 putaran per menit. Suhu medium disolusi dipertahankan pada 37 ± 0,5 °C. Sampel yang setara dengan 50 mg genistein dimasukkan dalam labu disolusi. Kadar genistein yang terlarut pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 ditentukan secara spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum 259,5

nm. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan.

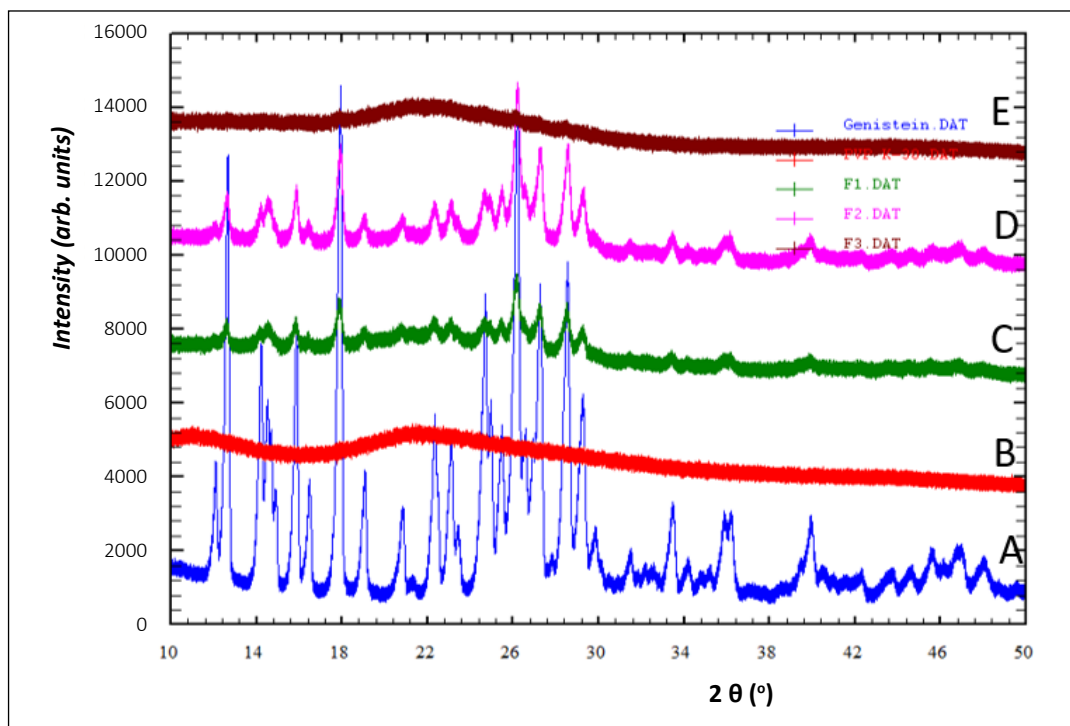
## HASIL DAN DISKUSI

Analisa pola difraksi sinar-X serbuk dilakukan untuk mengevaluasi perubahan sifat padatan senyawa obat setelah dibuat dengan sistem dispersi padat dengan Polimer PVP K-30. Pola difraksi sinar-X genistein, PVP K-30 dan sistem dispersi padat disajikan pada [Gambar 2](#). Adanya sejumlah puncak-puncak difraksi pada pola difraksi sinar-X menunjukkan bahwa genistein merupakan senyawa obat padat yang bersifat kristalin dengan puncak difraksi yang khas terlihat pada sudut difraksi  $2\theta$ : 12,5; 14,15; 15,81; 16,45; 17,98; 19,13; 20,79; 22,32; 26,19; 27,21; 28,57 dan 29,25. Pola difraktogram polimer PVP K-30 menunjukkan pola halo amorf yang khas untuk padatan amorf. Pada sistem dispersi padat genistein-PVP K-30, puncak-puncak difraksi khas dari fase kristalin genistein mengalami penurunan secara bermakna, dan pada perbandingan genistein –PVP K-30 1:2, puncak khas tersebut tidak terlihat lagi. Hal ini mengkonfirmasi terjadinya penurunan derajat kristalinitas serta terbentuknya fase amorf genistein dalam sistem dispersi padat. Dan juga proses rekristalisasi genistein dihambat oleh polimer hidrofilik PVP K-30 [\[14\]](#).

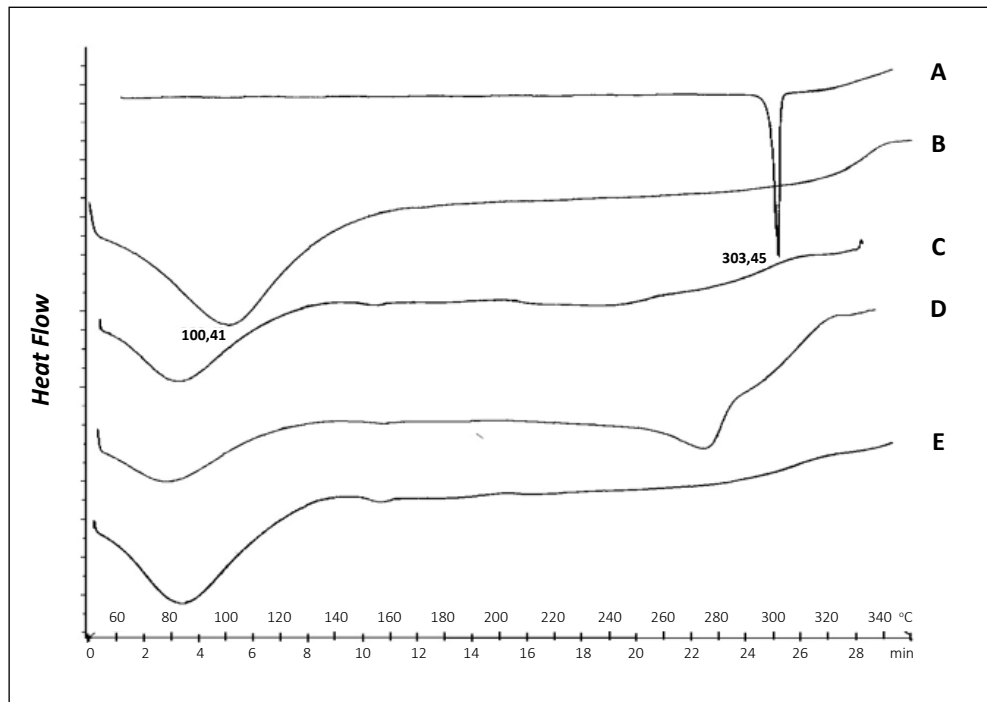
Analisis termal DSC memberikan informasi tentang proses peleburan, kristalisasi, proses penguraian atau perubahan kapasitas panas dan sangat berguna untuk

mengetahui sifat-sifat termodinamika suatu padatan atau reaksi padat antara kedua komponen baik senyawa obat-senyawa obat atau senyawa obat dengan excipien [\[15\]](#). Termogram DSC genistein dan serbuk dispersi padat disajikan pada [Gambar 3](#). Genistein menunjukkan puncak endotermik tunggal dan tajam pada temperatur 303,4 °C, yang merupakan titik lebur dari fase kristalin genistein. Sementara polimer PVP K-30 menunjukkan puncak endotermik yang lebar pada rentang temperatur 62,09 – 134,9 °C, yang merupakan peristiwa penghilangan molekul air yang teradsorpsi pada polimer PVP K-30. Pada termogram DSC sistem dispersi padat pada semua perbandingan terlihat hilangnya puncak endotermik genistein. Hal ini mengindikasikan bahwa fase kristalin genistein terdispersi homogen dalam matriks polimer hidrofilik PVP K-30 serta sifat padatan berubah ke fase amorf atau amorf sebagian [\[16,17\]](#).

Mikrofoto SEM genistein, PVP K-30 dan semua sistem dispersi padat disajikan pada [Gambar 4](#). Yang diambil dengan perbesaran tertentu. Dari mikrofoto SEM, senyawa padatan genistein memiliki morfologi dan habit kristal yang teratur dan bentuk balok yang khas. Sedangkan pada polimer hidrofilik PVP K-30, memiliki habit kristal berbentuk spherical dengan ukuran partikel lebih besar dibandingkan genistein. Pada sistem dispersi padat pada semua perbandingan menunjukkan habit dan morfologi kristal yang tidak beraturan serta tidak bisa dibedakan



**Gambar 2.** Difraktogram X-ray A) Genistein murni, B) PVP K-30, C) SD 1:1, D) SD 2:1 dan E) SD 1:2.

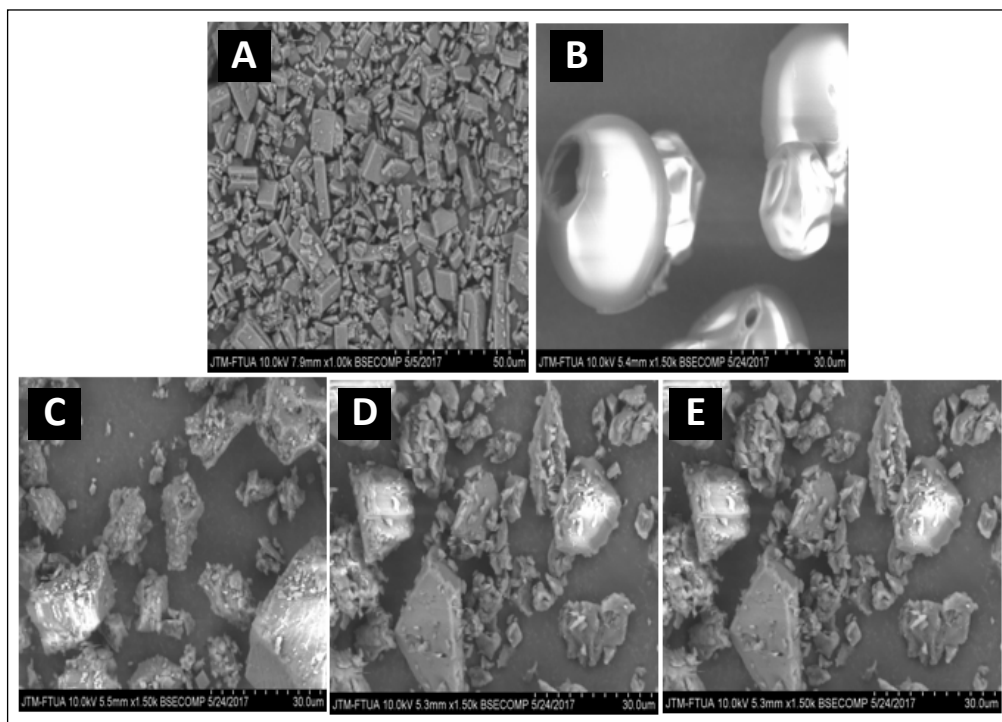


**Gambar 3.** Thermogram DSC A) Genistein murni, B) PVP K-30, C) SD 1:1, D) SD 2:1 dan E) SD 1:2

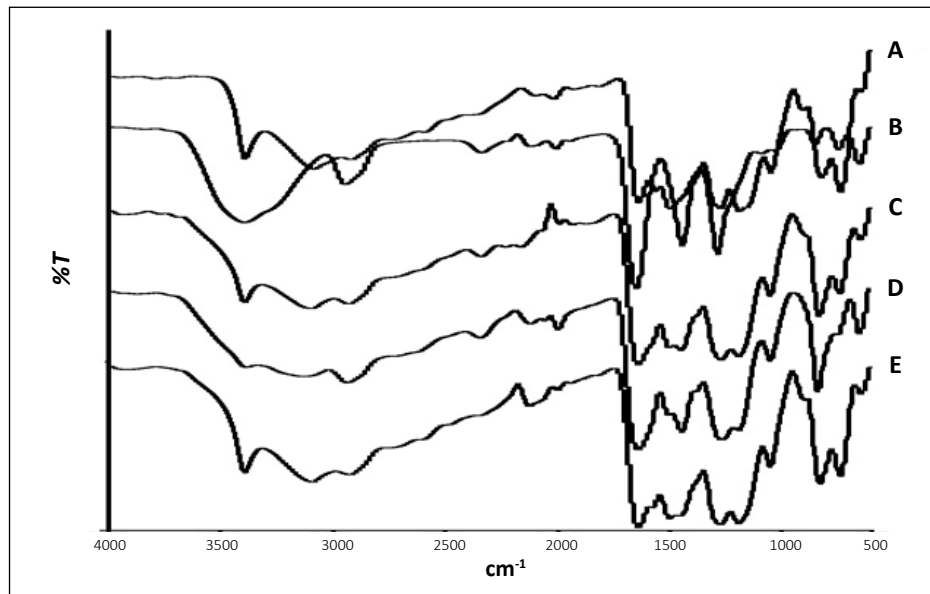
genistein dan polimer PVP K-30. Serbuk membentuk sistem dispersi padat yang koheren, obat dalam bentuk partikel halus (fine particle) terperangkap dalam maktriks polimer [14].

Untuk menginvestigasi adanya kemungkinan interaksi secara kimiawi antara genistein dan PVP K-30,

dapat dikonfirmasi dengan analisis spektroskopi FT-IR. Adanya muncul atau kehilangan puncak transmittan baru serta pergeseran posisi puncak seringkali mengindikasikan interaksi secara fisika dan kimiawi seperti ikatan hidrogen. Genistein menunjukkan beberapa puncak puncak transmittan yang khas, terutama pada bilangan gelombang



**Gambar 4.** Fotomikrograf SEM A) Genistein murni, B) PVP K-30, C) SD 1:1, D) SD 2:1 dan E) SD 1:2

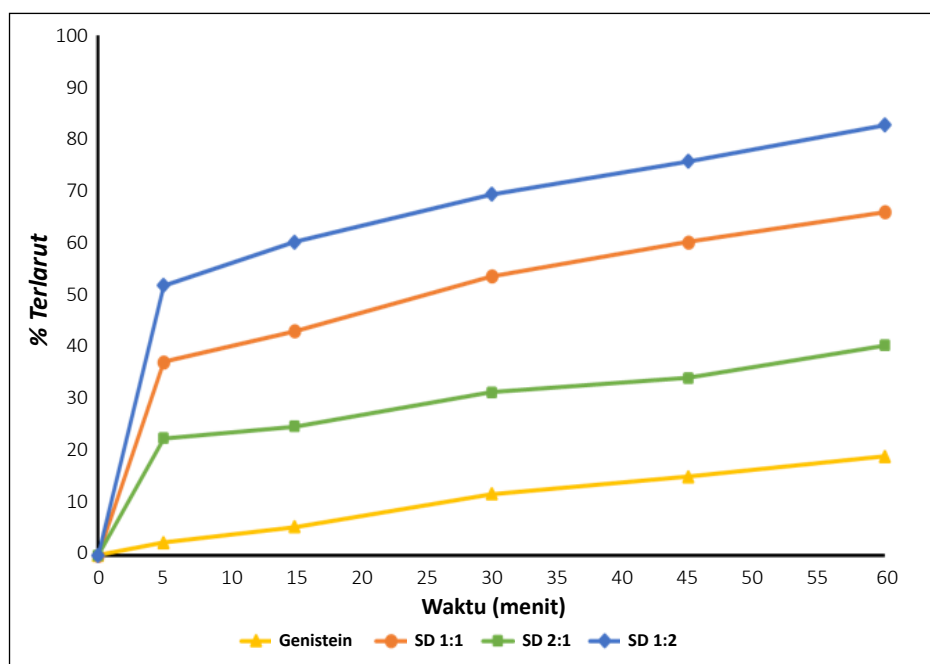


**Gambar 5.** Spektrum FT-IR A) Genistein murni, B) PVP K-30, C) SD 1:1, D) SD 2:1 dan E) SD 1:2

3400 dan 3100  $\text{cm}^{-1}$ , yang menggambarkan getaran regangan gugus OH dan CH. Perubahan pita bilangan gelombang pada daerah bilangan gelombang 3100 – 3400  $\text{cm}^{-1}$  pada sistem dispersi padat genistein – PVP K-30 mengindikasikan terjadinya deformasi gugus OH pada genistein karena terbentuknya ikatan hidrogen antara genistein dan polimer PVP K-3 [10].

Profil laju disolusi genistein dan sistem dispersi padat genistein-PVP K-30 disajikan pada Gambar 6. Genistein murni memiliki laju disolusi yang rendah dalam medium

air suling, disebabkan kelarutan senyawa ini rendah dalam air. Setelah 60 menit, genistein murni terdisolusi sejumlah  $18,98 \pm 0,90 \%$ . Sedangkan sistem dispersi padat genistein – PVP K-30 pada semua perbandingan mengalami peningkatan laju disolusi secara berarti. Secara berurutan laju disolusi sistem dispersi genistein – PVP K-30 (2:1; 1:1 dan 1:2) pada waktu 60 menit adalah  $40,38 \pm 0,5 \%$ ;  $66,03 \pm 0,89 \%$ ;  $82,74 \pm 2,72 \%$ . Laju disolusi genistein semakin meningkat dengan semakin banyak jumlah polimer PVP K-30 dalam sistem dispersi padat. Kebanyakan senyawa



**Gambar 6.** Profil disolusi genistein murni dan serbuk SD



obat dan kandidat obat baru memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan diklasifikasi kedalam Senyawa obat BCS kelas II. Permeabilitas senyawa obat BCS kelas II melewati membran saluran pencernaan cepat, sehingga absorpsi molekul obat ini akan sangat ditentukan oleh laju disolusi senyawa obat ini dalam cairan saluran cerna. Sehingga strategi untuk meningkatkan laju disolusi senyawa obat yang sukar larut air sangat penting dalam pengembangan sediaan padat. Pembentukan sistem dispersi padat merupakan salah satu teknik yang menarik untuk meningkatkan laju disolusi senyawa obat yang sukar larut dalam air, seperti efavirenz, piroxicam [14,17]. Ada beberapa mekanisme yang dapat meningkatkan laju disolusi genistein dalam sistem dispersi padat amorf : 1) peningkatan daya keterbasahan genistein dalam pembawa polimer hidrofilik PVP K-30 karena polimer menyelimuti partikel halus (fine particle) genistein, sehingga akan mempercepat proses kontak dan pembasahan partikel genistein dalam sistem dispersi padat, 2) perubahan fase genistein dari kristalin ke fase amorf, hal ini didukung oleh analisa difraksi sinar-X, termal DSC dan mikroskopik SEM, fase amorf memiliki kelarutan yang lebih baik dibanding fase kristalin, karena fase amorf memiliki energi kisi yang lemah, dan 3) penurunan ukuran partikel genistein dalam polimer hidrofilik sampai ke tingkat minimum, karena proses pertumbuhan kristal (crystal growth) pada fase transisi dihambat oleh pembawa polimer PVP K-30 [17,18,19].

## KESIMPULAN

Sistem dispersi padat genistein dalam pembawa polimer PVP K-30 dapat menurunkan derajat kristalinitas fase kristalin genistein, yang berkontribusi dalam peningkatan laju disolusi genistein. Sistem dispersi padat genistein –PVP K-30 pada semua perbandingan memiliki laju disolusi yang lebih baik secara berarti dibandingkan genistein murni.

## REFERENSI

- [1] Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44(1), 235–249.
- [2] Setyawan, D., Fadhil, A. A., Juwita, D., Yusuf, H., & Sari, R. (2017). Enhancement of solubility and dissolution rate of quercetin with solid dispersion system formation using hydroxypropyl methyl cellulose matrix. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(3), 112–116.

- [3] Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413–420.
- [4] Bhatt, P. M., Ravindra, N. V., Banerjee, R., & Desiraju, G. R. (2005). Saccharin as a salt former. Enhanced solubilities of saccharinates of active pharmaceutical ingredients. *Chemical Communications*, (8), 1073–1075.
- [5] Putra, O. D., Umeda, D., Nugraha, Y. P., Furuishi, T., Nagase, H., Fukuzawa, K., ... & Yonemochi, E. (2017). Solubility improvement of epalrestat by layered structure formation via cocrystallization. *CrystEngComm*, 19(19), 2614–2622.
- [6] Zaini, E., Wahyu, D., Octavia, M. D., & Fitriani, L. (2017). Influence of milling process on efavirenz solubility. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 9(1), 22–25.
- [7] Srinarong, P., de Waard, H., Frijlink, H. W., & Hinrichs, W. L. (2011). Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(9), 1121–1140.
- [8] Zielonka, J., Gębicki, J., & Gryniewicz, G. (2003). Radical scavenging properties of genistein. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(8), 958–965.
- [9] Arliss, R. M., & Biermann, C. A. (2002). Do soy isoflavones lower cholesterol, inhibit atherosclerosis, and play a role in cancer prevention?. *Holistic Nursing Practice*, 17(1), 40–48.
- [10] Motlekar, N., Khan, M. A., & Youan, B. B. C. (2006). Preparation and characterization of genistein containing poly (ethylene glycol) microparticles. *Journal of Applied Polymer science*, 101(3), 2070–2078.
- [11] Tang, J., Xu, N., Ji, H., Liu, H., Wang, Z., & Wu, L. (2011). Eudragit nanoparticles containing genistein: formulation, development, and bioavailability assessment. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 2429–2435.
- [12] Xavier, C. R., Silva, A. P. C., Schwingel, L. C., Borghetti, G. S., Koester, L. S., Mayorga, P., ... & Sinisterra, R. D. (2010). Improvement of genistein content in solid genistein/cyclodextrin complexes  $\beta$ . *Química Nova*, 33(3), 587–590.
- [13] Kwon, S. H., Kim, S. Y., Ha, K. W., Kang, M. J., Huh, J. S., Kim, Y. M., ... & Lee, J. (2007). Pharmaceutical evaluation of genistein-loaded pluronic micelles for oral delivery. *Archives of Pharmacal Research*, 30(9), 1138–1143.
- [14] Fitriani, L., Haqi, A., & Zaini, E. (2016). Preparation and characterization of solid dispersion freeze-dried efavirenz–polyvinylpyrrolidone K-30. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 7(3), 105–109.
- [15] Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. (2011). Peningkatan laju pelarutan trimetoprim melalui metode ko-kristalisasi dengan nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4), 205–212.
- [16] El-Badry, M. (2011). Physicochemical characterization and dissolution properties of meloxicam-gelucire 50/13 binary systems. *Scientia Pharmaceutica*, 79(2), 375–386.
- [17] Wu, K. E., Li, J., Wang, W., & Winstead, D. A. (2009). Formation and characterization of solid dispersions of piroxicam and polyvinylpyrrolidone using spray drying and precipitation with compressed antisolvent. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(7), 2422–2431.
- [18] Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 12(23), 1068–1075.
- [19] Konno, H., Handa, T., Alonzo, D. E., & Taylor, L. S. (2008). Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70(2), 493–499.



Copyright © 2017 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)