

## I. PENDAHULUAN

Genistein merupakan salah satu metabolit sekunder yang ditemukan di dalam kedelai (*Glycine max*) dan merupakan senyawa isoflavonoid yang memiliki 15-carbon skeleton. Genistein terkandung dalam banyak tumbuhan, diantaranya *Glycine max*, *Trifolium*. Kelarutan Genistein larut dalam pelarut organik biasa dan dalam alkali encer tetapi sukar larut dalam air, kelarutan genistein dalam air adalah 1-2 µg/ml. Spektrum penyerapan ultraviolet memiliki puncak pada 262,5 nm dengan koefisien molar 138. titik leleh adalah 297-298 °C (Akimaya & Ogawara, 1991).

Genistein memiliki aktifitas sebagai agen supresor tumor, penghambat enzim tyrosin kinase dan antikanker. Genistein bermanfaat dalam penyembuhan penyakit kanker karena mengaktifkan kematian sel dengan menginduksi terjadinya apoptosis dan proses sitotoksik lainnya (Sarkar, *et al.*, 2011)

Genistein diklasifikasikan dalam BCS kelas II yang bersifat kurang larut dalam pelarut air dalam Biopharmaceutical Classification System (BCS). Terkhusus untuk kelas senyawa ini, peningkatan kelarutan merupakan hal yang krusial dalam strategi untuk memperbaiki bioavailabilitas dari senyawa ini. Banyak penelitian yang telah memfokuskan pembentukan kompleks genistein dengan cyclodextrin untuk meningkatkan kelarutan dalam air (Zhao, *et al.*, 2013)

Ketersediaan hayati dari genistein, berbagai percobaan model eksperimen termasuk dengan cara *in vivo* menunjukkan ekstrak genistein dari

kedelai, dalam bentuk bebas dan glikosida genistein sangat banyak ketersediannya. berdasarkan percobaan melalui mencit, senyawa genistein mudah terserap dan terdeteksi di plasma vena porta 15 menit setelah pemberian dengan nilai AUC (0-24 jam) dari 54 dan 24mmol.h/L untuk genistein dan genistin. Keterbatasan pemberian oral genistein disebabkan karena kelarutannya yang sangat sukar di dalam air dan Genistein juga memiliki rasa yang pahit. Dengan kekurangannya maka diperlukan formula khusus untuk menutupi kelemahan dari genistein.

Beberapa metoda telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari genistein misalnya pembentukan nanopartikel genistein dengan eudragit E menggunakan metoda nanopresipitasi dengan dengan peningkatan laju disolusi lebih dari 80% selama 20 menit dibandingkan dari penggunaan kapsul genistein konvensional yang hanya 30% selama 20 menit (Jingling, *et al.*, 2011), dan meningkatkan kelarutan genistein dengan membuat kompleks genistein-carrageenan yang dilarutkan dalam air, yang menghasilkan peningkatan kelarutan genistein 8,9 kali dibandingkan dengan genistein murni, dari 1,89  $\mu$ /mL sampai 16,84  $\mu$ /mL (Zhao, *et al.*, 2013). Salah satu metoda yang menarik dan sederhana yang baru-baru ini dapat dikembangkan dalam bidang ilmu bahan dan rekayasa kristal untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut adalah teknik kokristalisasi untuk menghasilkan kokristal dengan sifat-sifat fisika dan fisikokimia yang lebih unggul. Kokristal merupakan material padat yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat yang membentuk satu kisi kristal yang

berbeda yang dihubungkan dengan ikatan antar molekul seperti ikatan hidrogen dan *Van der Waals* (Zaini, 2011).

N-methyl-d-glukamin adalah senyawa organik yang mengandung atom nitrogen pada struktur senyawanya. Rumus empiris N-methyl-d-glukamin  $C_7H_{17}NO_5$  dan memiliki berat molekul 195,21 g/mol. N-methyl-d-glukamin berwarna putih, berbentuk serbuk kristal, tidak berbau, dan berasa pahit. N-methyl-d-glukamin larut dalam air, sedikit pada ethanol dan tidak larut dalam eter. N-methyl-d-glukamin memiliki jarak lebur antara  $128^{\circ}C$  dan  $131^{\circ}C$ . (Ministry of Health Labour & Welfare Japan, 2011)

Pada penelitian kali ini dilakukan pembetukan kokristal genistein dengan senyawa lain yang dapat digunakan sebagai koformer yaitu N-methyl-d-glukamin yang bersifat inert dan mempunyai toksisitas rendah dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan dari Genistein sehingga dapat meningkatkan laju disolusinya. Selain itu, dilakukan juga karakterisasi kokristal yang terbentuk dengan *differential scanning calorimetry (DSC)*, analisis difraksi sinar-x, dan analisis spektrofotometri IR.



