

## Solid dispersion of quercetin-PVP K-30 and its effects on the antioxidant activity

### Pembentukan dispersi padat kuersetin-PVP K-30 dan pengaruhnya terhadap aktivitas antioksidan

Zahara\*, Henny Lucida, Erizal Zaini

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

\*Corresponding author: [rarashawol@gmail.com](mailto:rarashawol@gmail.com)

---

#### Abstract

**Background:** Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyl-flavon) is a flavone and secondary metabolite known as flavonoid. Quercetin belongs to class II BCS that has low solubility and high permeability. The poor solubility of quercetin restricts the accessibility and bioavailability.

**Objectives:** To increase the solubility, dissolution, and antioxidant activity in a solid dispersion system.

**Methods:** Preparation of quersetin-PVP K-30 solid dispersion was conducted using the freeze-drying method at -96°C for 24 hours with a ratio of 1:1, 1:0.5, and 0.5:1 and a 1:1 physical mixture of quercetin-PVP K-30. The solid dispersion of quercetin-PVP K-30 was characterized by Scanning Electron Microscopy (SEM), X-Ray Diffraction (XRD) analysis, and FT-IR spectrophotometric analysis. Solubility test was analyzed using a UV-Vis spectrophotometer, dissolution test was done using a paddle-type dissolution tester, dissolved quercetin concentrations were analyzed using a UV-Vis spectrophotometer, and antioxidant activity was determined using the DPPH method in a UV-Vis spectrophotometer.

**Results:** SEM analysis showed the formation of quercetin-PVP K-30 solid dispersion using the freeze-drying method, and the form changed into anhydrate as seen from the XRD results with the presence of new crystalline peaks in solid dispersion, which were not seen in pure quercetin and PVP K-30. Quercetin-PVP K-30 solid dispersion could increase the solubility by 54-fold at a ratio of 0.5:1 with 94.36%±0.85 quercetin dissolved in 120 minutes. The formation of this solid dispersion affected the antioxidant activity which was observable from the IC<sub>50</sub> value at the best ratio of 0.5:1 reaching 0.714 µg/mL while the IC<sub>50</sub> value of pure quercetin is 1.102 µg/mL.

**Conclusion:** The formation of quercetin solid dispersion could increase the solubility and dissolution and affect the antioxidant activity.

**Keywords:** solid dispersion, freeze-drying, quercetin, antioxidant

#### Intisari

**Latar Belakang:** Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyl-flavon) adalah flavon dan merupakan metabolit sekunder yang dikenal dengan flavonoid. Kuersetin tergolong dalam BCS kelas II yaitu memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (*low solubility and high permeability drugs*), kelarutan kuersetin yang buruk membatasi aksesibilitas dan bioavailabilitasnya.

**Tujuan:** Untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi kuersetin serta melihat pengaruhnya terhadap aktivitas antioksidan kuersetin.

**Metode:** Pembuatan dispersi padat menggunakan metode *freeze dry* pada suhu -96°C selama 24 jam.

**Hasil:** Dengan pembuatan dispersi padat kuersetin-PVP K-30 dapat meningkatkan kelarutan, disolusi dan dapat meningkatkan aktivitas antioksidan kuersetin.

**Kesimpulan:** Uji statistik menggunakan ANOVA dua arah menunjukkan uji kelarutan dan disolusi pada pembentukan dispersi padat kuersetin-PVP K-30 terdapat perbedaan yang signifikan ( $p = 0,000$  (Sig<0,05)).

**Kata kunci:** dispersi padat, *freeze dry*, kuersetin, antioksidan

---

## 1. Pendahuluan

Aspek biofarmasetik dalam formulasi sediaan obat selalu dipengaruhi oleh faktor fisikokimia, salah satunya yaitu kelarutan. Kelarutan mempunyai peran penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat yang kelarutannya kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) bioavailabilitasnya rendah serta disolusi rendah. Kuersetin termasuk kedalam BCS kelas II dimana kelarutannya rendah tetapi permeabilitasnya tinggi (*low solubility and high permeability drugs*) (Shargel *et al.*, 2012). Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) adalah flavon merupakan metabolit sekunder yang dikenal dengan flavonoid. Kuersetin dapat memberikan banyak efek seperti sebagai antioksidan (Dueñas *et al.*, 2010; Nuengchamnonng *et al.*, 2004), antikarsinogenik (Kumar *et al.*, 2014), antiinflamasi (Kleemann *et al.*, 2011), antibakteri (Rattanachaiakunsopon & Phumkhachorn, 2010), antivirus (Ganesan *et al.*, 2012), antiobesitas (Nabavi *et al.*, 2015), *Nephron-protector* (Lucida & Primadini, 2019).

Pembentukan dispersi padat dapat membantu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang sukar larut air. Sistem dispersi padat merupakan sistem dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa yang inert atau matriks yang larut air dalam bentuk padat yang dipersiapkan dengan metoda peleburan, pelarutan, serta gabungan peleburan dan pelarutan. Pemilihan bahan pembawa juga mempengaruhi laju disolusi dari obat yang terdispersi. Pembawa yang larut air akan mempercepat pelepasan obat dari matriks, sedangkan pembawa yang sukar larut air akan memperlambat pelepasan dari matriks.

Beberapa penelitian untuk memperbaiki sifat fisikokimia kuersetin telah dilakukan seperti peningkatan kelarutan melalui pembentukan kompleks inklusi dengan  $\beta$ -Siklodekstrin (Syofyan *et al.*, 2008), peningkatan absorpsi dan bioavailabilitas melalui pembuatan sediaan nanofitosom (Rasaie *et al.*, 2014), pembuatan kuersetin dalam bentuk nanokristal (Lucida *et al.*, 2016; Sahoo *et al.*, 2011), pembuatan kuercetina-PVP K-25 dispersi padat (Costa *et al.*, 2011), peningkatan laju disolusi kuersetin dengan *nanofabrication, complexation*, dan dispersi padat (Kakran *et al.*, 2011), peningkatan laju disolusi secara *in vitro* dari kokristal kuersetin-asam malonat (Setyawan *et al.*, 2018). Identifikasi dan karakterisasi *solid binary sistem* kuersetin-nikotinamide (Zaini *et al.*, 2011). Penelitian ini merujuk kepada penelitian sebelumnya pembuatan dan karakterisasi dispersi padat-PVP K-30 dengan metode *spray dry* (Lucida & Primadini, 2019) dimana kelarutannya hanya meningkat 13 kali. Pada penelitian ini, kami akan melakukan pembentukan dispersi padat kuersetin-PVP K-30 dan pengaruhnya terhadap aktivitas antioksidan menggunakan *freeze dry* diharapkan dengan penggunaan *freeze dry* ini dapat meningkatkan kelarutan lebih tinggi dari metod *spray dry*.

## 2. Metodologi Penelitian

### 2.1 Alat dan bahan penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah desikator, ayakan 0,8 meshaluminium foil, timbangan digital analitik (Ohaus Carat series), alat uji disolusi (SR8 Plus Dissolution Test Station Hanson Virtual Instrument), dan alat-alat yang menunjang penelitian.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuersetin (Sigma Alderich, Jerman), PVP K-30 (Bratachem, Indonesia), Sodium buffer phosphate 0,1 M pH 7, Etanol (Merck, Jerman), Air suling bebas CO<sub>2</sub>, HCl 0,1 N, Metanol, DPPH.

### 2.2 Pembuatan dispersi padat metode freeze dry

Pembentukan dispersi padat pada Tabel 1. Dan pembuatan campuran fisik perbandingan 1:1. Masing-masing formula diitimbang dan dilarutkan di dalam labu dengan sodium buffer phospat 0,1 M pH 7 50 mL . Kemudian larutan sampel dibekukan dengan nitrogen cair dan dilanjutkan dengan proses *freeze dry* (Alpha 1-2 LD plus, CHIRST) pada suhu pengeringan -96°C selama 24 jam kemudian diayak dengan ayakan 08,8 mesh .

**Tabel 1.** Perbandingan Formula Serbuk Dispersi Padat (dalam mg)

Bahan	F I (1:1)	F II (1:0,5)	F III (0,5:1)
Kuersetin (mg)	1500	1500	750
PVP K-30 (mg)	1500	750	1500

### 2.3 Pengukuran penentuan panjang gelombang dan validasi metode analisis

Larutan induk dibuat dengan menimbang 10 mg kuersetin, dilarutkan masing-masing dengan air suling bebas CO<sub>2</sub>, dan HCl 0,1 N sampai 100 mL. Kemudian panjang gelombang maksimum diukur dengan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1700) pada panjang gelombang 200-400nm.

Validasi metoda analisis dilakukan dalam bentuk kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi dibuat masing-masing dalam air suling bebas CO<sub>2</sub>, dan HCl 0,1 N. Kemudian serapannya diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum kuersetin didapat.

### 2.4 Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM)

Sampel diletakkan pada holder alumunium dan dilapisi dengan paladium dengan ketebalan 10 mm. Sampel kemudian diamati berbagai perbesaran. Voltase diatur pada 20 kV arus 12 mA (SEM) (Hitachi S-3400N). Analisis ini akan memperlihatkan morfologi bentuk partikel senyawa tunggal kuersetin, PVP K-30, campuran fisik dan sistem dispersi padat kuersetin - PVP K-30 pada perbesaran 1000 - 3000.

### 2.5 Analisis X-ray Diffraction (XRD)

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer sinar-X (Philips X'Pert Powder DY 3688). Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter  $K\alpha$ , voltase 40 kV, arus 40 mA, kecepatan angularnya  $4^\circ$ /menit dan analisis pengukuran pada rentang  $2\theta$   $5-65^\circ$ . Sampel diletakan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis dilakukan terhadap kuersetin murni, PVP K-30, dispersi padat kuersetin – PVP K-30 dan campuran fisika.

### 2.6 Analisis spektrofotometri FT-IR

Dengan alat spektrofotometri (Perkin Elmer FTIR Spectrofotometer Frontier) Sampel diletakkan di atas kristal ATR hingga menutupi semua permukaan kristal. Sampel ditutup dengan memberikan sedikit tekanan dan spektrum serapan IR diambil untuk sampel kuersetin, PVP K-30, campuran fisik, dan dispersi padat kuersetin-PVP K-30.

### 2.7 Uji kelarutan

Uji kelarutan dilakukan pada kuersetin, campuran fisik dan formula dispersi padat yang dibuat menjadi larutan jenuh. Masing-masing formula ditimbang setara dengan 15 mg kuersetin, lalu dimasukkan ke dalam erlemeyer 100 mL. Kemudian tambahkan 100 mL air suling bebas CO<sub>2</sub>. Kemudian sampel disonikasi selama 15 menit dengan alat Elmasonic S 80 (H). Setelah itu sampel disaring dengan menggunakan kertas saring *Whatman* no. 42. Hasil saringan dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1700).

### 2.8 Uji disolusi

Uji disolusi dispersi padat kuersetin, campuran fisik, dilakukan dengan menimbang setara dengan 50 mg kuersetin. Untuk uji disolusi dilakukan dengan alat *dissolution tester* (SR8 Plus Dissolution Test Station Hanson Virtual Instrument) tipe dayung. Sediaan ditimbang setara dengan 50 mg kuersetin. Labu diisi dengan medium disolusi HCl 0,1 N sebanyak 900 mL. Alat diputar dengan kecepatan pengadukan 100 rpm dengan suhu diatur pada  $37 \pm 0,5^\circ$  C. Setelah suhu tercapai, dimasukkan sejumlah sampel yaitu setara 50 mg kuersetin ke dalam labu disolusi. Larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 dan 120. Pada saat pemipetan diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama pada saat pemipetan). Masing-masing larutan diuji menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

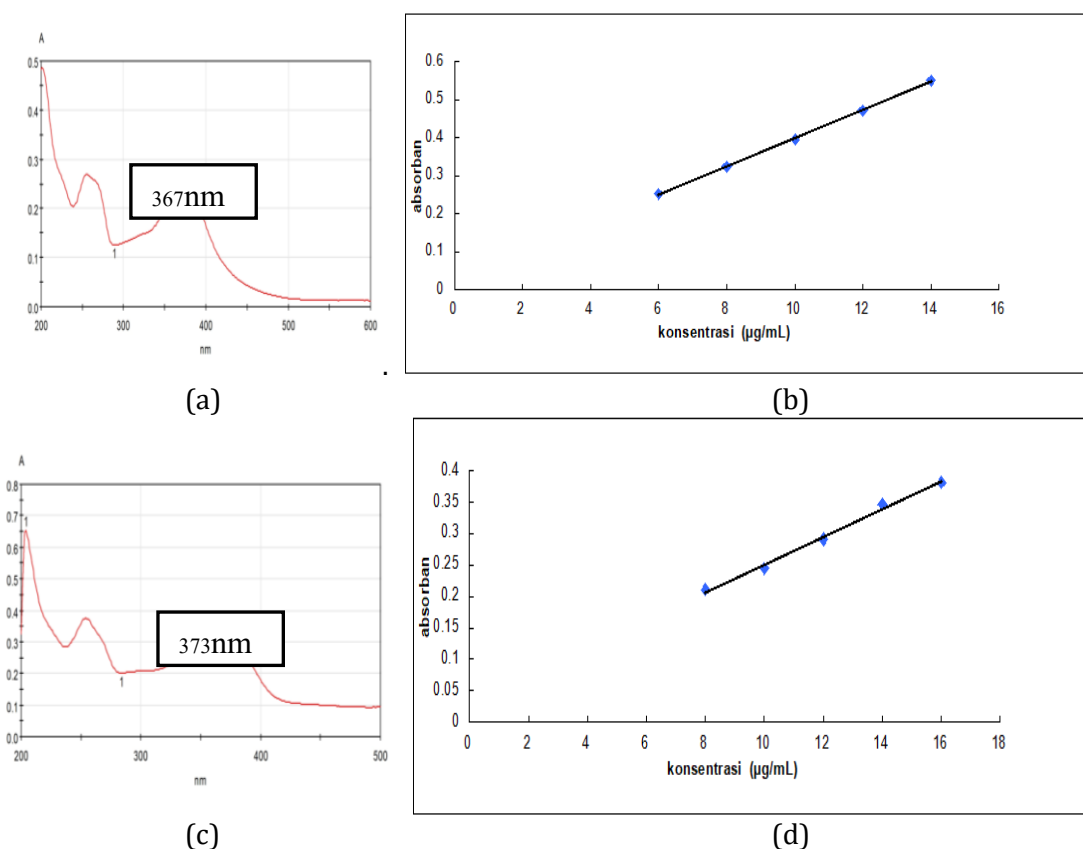
### 2.9 Uji antioksidan

Uji aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH dimana panjang gelombang DPPH 517 nm dan dengan nilai absorban 0,781, dilakukan pada campuran fisik, dispersi padat dan kuersetin murni sebagai pembanding. Masing-masing formula dilarutkan dengan metanol:air dan masing-masing diperoleh konsentrasi 1,2,3,4,5 ppm kemudian pipet 0,2 mL dan direaksikan dengan 3,8 mL DPPH konsentrasi 35 ppm.

### 3. Hasil dan pembahasan

#### 3.1 Panjang gelombang kuersetin dan kurva kalibrasi kuersetin.

Panjang gelombang kuersetin dalam air suling bebas CO<sub>2</sub> dapat dilihat pada Gambar.1a didapatkan panjang gelombang serapan maksimum kuersetin dalam air suling bebas CO<sub>2</sub> sebesar 373 nm dan didapatkan persamaan regresi  $y = 0,037x + 0,026$  dengan nilai  $R = 0,999$  kurva kalibrasinya dapat dilihat pada Gambar. 1.b. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum kuersetin dalam HCl 0,1 sebesar didapatkan panjang gelombang 367 nm pada Gambar 1.c dan persamaan regresi  $y = 0,0222x + 0,0288$  dengan nilai  $R^2 = 0,996$  tersaji pada Gambar. 1.d.

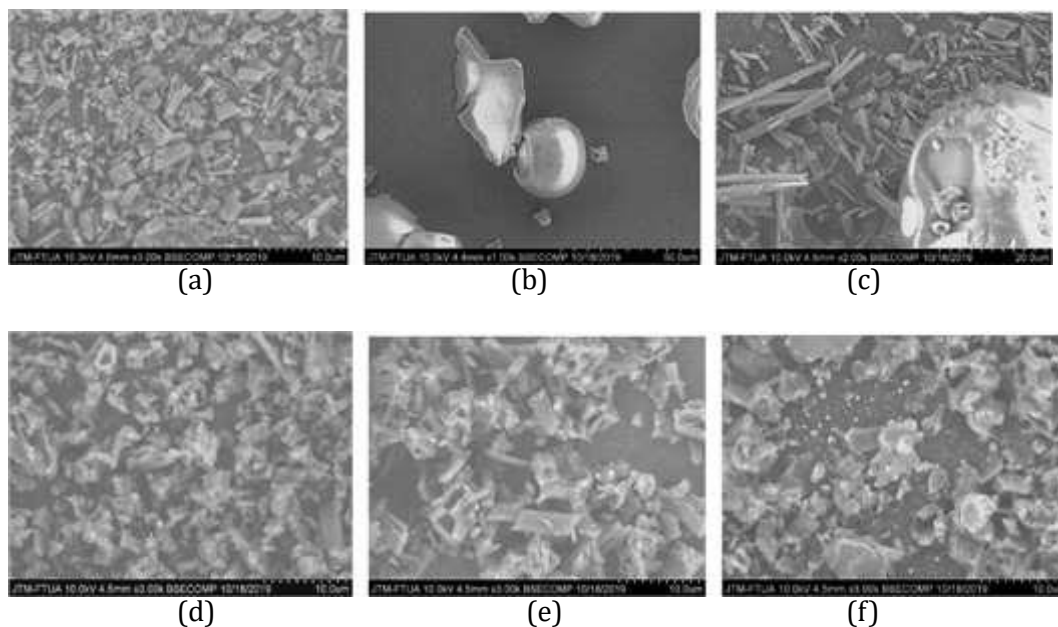


**Gambar 1.** Panjang gelombang serapan maksimum kuersetin dan kurva baku kuersetin

#### 3.2 Scanning Electrone Microscopy (SEM)

Hasil uji analisis dapat dilihat pada gambar 2. bahwa terjadi interaksi antara kuersetin dan PVP K-30 melalui teknik freeze dry yang dapat mempengaruhi morfologi masing-masing zat pada Gambar 2.d,f morfologinya sudah hampir sferis dan Gambar 2.e dimana masih terlihat beberapa habit kuersetin karena perbandingan kuersetin lebih banyak dari PVP K-30. Dimana pada Gambar 2.a kuersetin terlihat seperti kristal batang dan Gambar 2,b PVP K-30 morfologi permukaan yang licin, pada Gambar 2.c belum terjadi interaksi terlihat dari habit kuersetin dan

PVP K-30 masih jelas terlihat. Hasil morfologi menggunakan *metode freeze dry* lebih besar dibandingkan dengan hasil morfologi pada penelitian dispersi padat kuersetin-PVP k-30 metode *spray dry* (Lucida *et al.*, 2019) morfologinya lebih sferis.

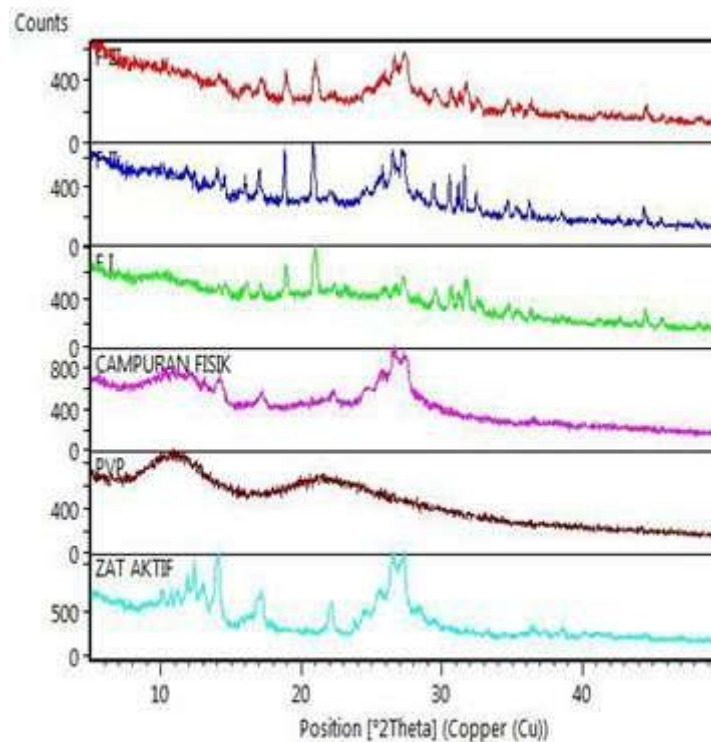


**Gambar 2.** Menunjukkan permukaan sampel (a) kuersetin 3000 x (b) PVP K-30 1000 x (c) campuran fisik 2000 x (d) formula I 3000 x (e) formula II 3000 x (f) formula III 3000 x

### 3.3 Analisis pola X-ray Diffraction (XRD)

Fase padat kuersetin menunjukkan padatan kristalin karena bentuk difraktogram dan menunjukkan puncak interferensi yang khas dan tajam pada sudut  $2\theta$  dapat dilihat pada Gambar 3 yaitu 12,133; 14,087; 17,129; 22,121; 26,515; 27,295 dengan nilai intensitas 666,131; 1039,245; 639,567; 550,599; 1073,247; 1104,416. Sedangkan PVP K-30 tidak terdapatnya puncak yang khas dan tajam, sehingga dapat diamati PVP K-30 memiliki sifat amorf. Difraktogram sinar-X campuran fisika, merupakan super imposisi antara kedua komponen pembentuknya. Difraktogram sinar-X padatan hasil interaksi antara kuersetin-PVP K-30 memiliki pola difraksi yang berbeda dengan campuran fisika, kuersetin dan PVP K-30 terjadi penurunan derajat kristalinitas pada posisi  $2\theta$ , dan munculnya puncak-puncak kristal baru pada kuersetin yang terlihat pada sudut  $2\theta$  17,129; 18,949; 31,689; 32,677; 34,809; 41,257; 45,720 yang tidak terdapat pada kuersetin murni, PVP K-30 dan campuran fisik. Hal ini mengindikasikan bahwa sistem dispersi padat antara kuersetin dan PVP K-30 menghasilkan fase kristalin baru (senyawa molekular) atau diduga terjadinya perubahan dari anhidrat menjadi hidrat dimana munculnya puncak-puncak tajam yang menunjukkan adanya kristal yang terjadi karena pelarut atau air yang digunakan masuk kedalam kisi-kisi kristal dari kuersetin dan proses pembekuan maka terjadilah interaksi sehingga muncul puncak kristal

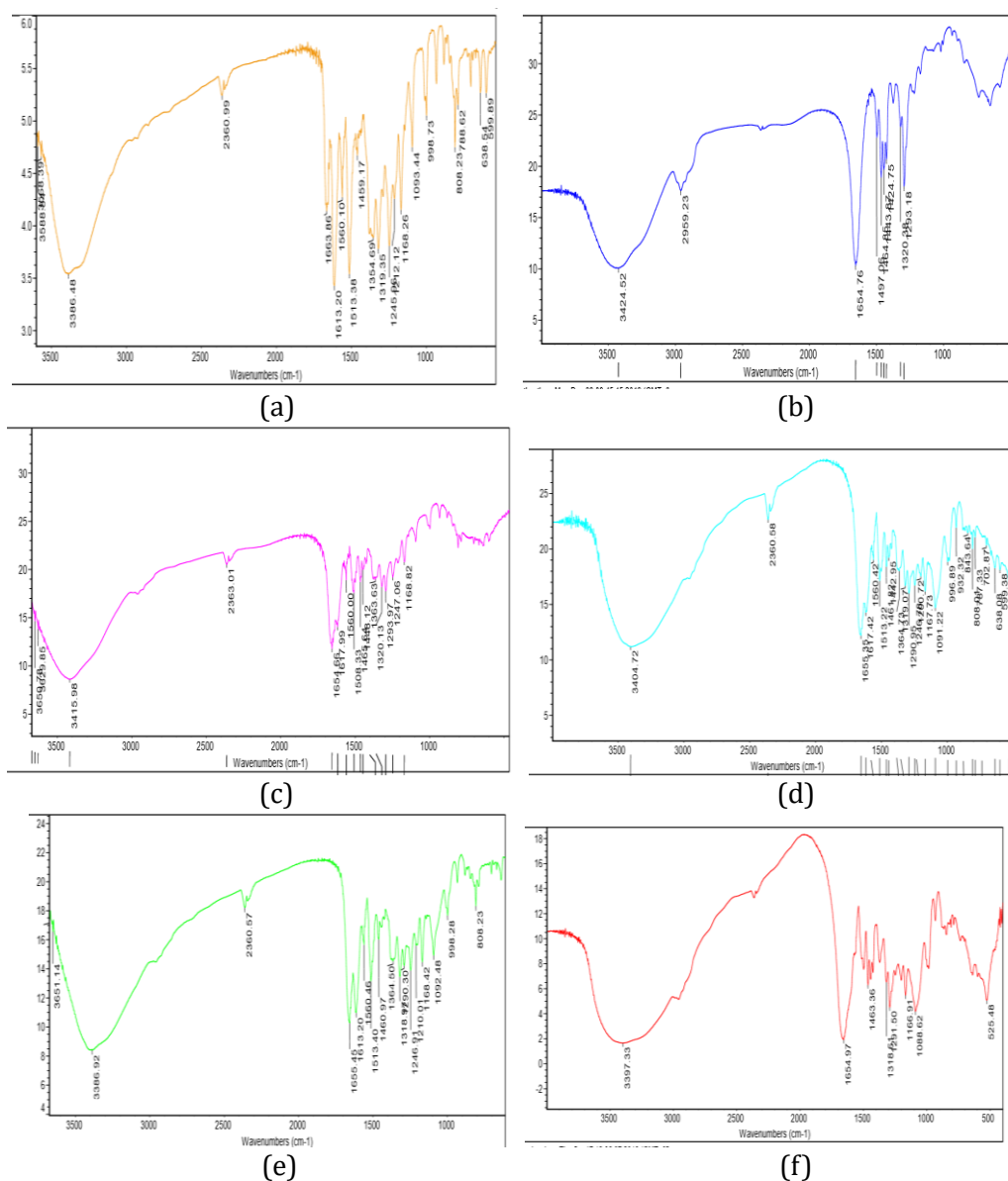
baru. Perubahan ukuran dan struktur kristal mengubah karakteristik termodinamika dan luas permukaan kristal sehingga dapat menyebabkan perubahan profil disolusi dan farmakokinetika dari bahan aktif.



**Gambar 3.** Difraktogram sinar-X gabungan kuersetin, PVP K-30, campuran fisik, dispersi padat kuersetin-PVP K-30

### 3.4 Analisis spektrofotometri FT-IR

Hasil karakterisasi pada spektrofotometri inframerah kuersetin Gambar 4.a, menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang 3386,48 pada gugus fungsi, gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang 2360,99  $\text{cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang 1663,86  $\text{cm}^{-1}$ , gugus fungsi C-O-C pada bilangan gelombang 1319,35  $\text{cm}^{-1}$ . Spektrum PVP K-30 Gambar 4.b, juga menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang 3424,52  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus fungsi O-H. Puncak lain pada bilangan gelombang 1654,76  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya ikatan C=O, dan pada bilangan gelombang 1654,76  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya ikatan C-H. Golongan fenolik kuersetin mampu membentuk ikatan hidrogen dengan kelompok C=O PVP yang memiliki peran kuersetin untuk didispersikan ke dalam matriks PVP dan menyimpannya dalam bentuk amorf. Hasil ini sesuai dengan laporan sebelumnya tentang pembentukan ikatan hidrogen dari naringenin dan hesprepetin aglycones dengan PVP, yang menghasilkan peningkatan kelarutan, dan laju disolusi.



**Gambar 4.** (a) Kuersetin (b) PVP K-30 (c) campuran fisik (d) formula I (e) formula II (f) formula III

### 3.5 Uji kelarutan

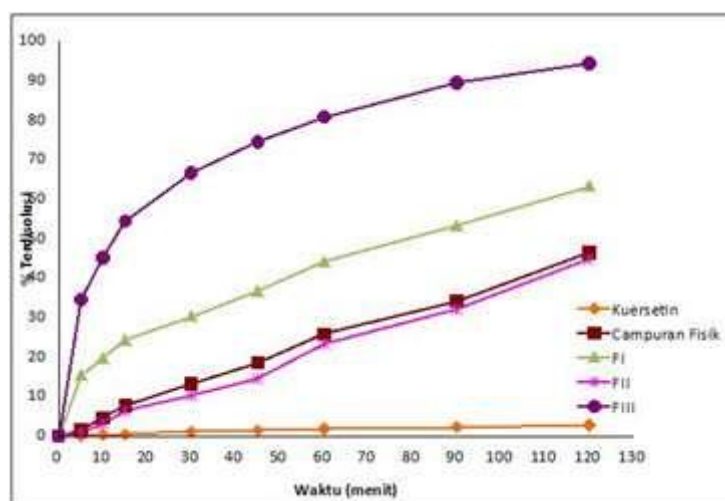
Berdasarkan hasil uji kelarutan, terjadi peningkatan kelarutan kuersetin pada campuran fisik sebesar 22 kali, dispersi padat formula I peningkatan kelarutan 42 kali, peningkatan kelarutan formula II 20 kali, dan formula III terjadi peningkatan kelarutan sebesar 54 kali, pada formula III terjadinya peningkatan kelarutan paling tinggi. Peningkatan kelarutan terjadi karena adanya penambahan polimer hidrofilik PVP K-30 akan meningkatkan kelarutan dan keterbasahan kuersetin. Kelarutan dan stabilitas hidrat dapat berbeda secara signifikan, perbedaan-perbedaan ini dianggap berasal dari variasi dalam struktur kristalnya (Sheng *et al.*, 1999) dan juga terjadinya ikatan hidrogen akan mempermudah putusnya ikatan antar molekul saat kontak dengan air sehingga kelarutan meningkat. Hasil kelarutan juga didukung dari analisis difraksi sinar-X juga menunjukkan bahwa derajat rekristalinitas dispersi padat



menurun. Peningkatan kelarutan kuersetin-PVP K-30 metode *freeze dry* lebih tinggi daripada pembuatan dispersi padat kuersetin-PVP K-30 metode *spray dry* karena perubahan bentuk anhidrat menjadi hidrat dari metode *freeze dry* dapat mempengaruhi kenaikan kelarutan kuersetin.

### 3.6 Uji disolusi

Profil disolusi kuersetin, campuran fisik dan dispersi padat pada Gambar 5 menunjukkan menit ke-5, menit 60, dan menit 120 dalam kuersetin murni secara berturut-turut adalah  $0,09\% \pm 0,08$ ;  $1,76\% \pm 0,25$ ;  $2,73\% \pm 0,24$ , % rata-rata kuersetin yang terdisolusi pada menit ke-5, menit 60, dan menit 120 dalam campuran fisik secara berturut-turut adalah  $1,44\% \pm 0,12$ ;  $25,83\% \pm 0,33$ ;  $46,48\% \pm 0,16$ , % rata-rata kuersetin yang terdisolusi pada menit ke-5, menit 60, dan menit 120 dalam dispersi padat formula I secara berturut-turut adalah  $15,28 \pm 0,16$ ;  $44,11 \pm 0,28$ ;  $63,24 \pm 0,20$ , % rata-rata kuersetin yang terdisolusi pada menit ke-5, menit 60, dan menit 120 dalam formula II secara berturut-turut adalah  $0,96 \pm 0,12$ ;  $23,32 \pm 0,29$ ;  $44,70 \pm 0,21$ , % rata-rata kuersetin yang terdisolusi pada menit ke-5, menit 60, dan menit 120 dalam formula III secara berturut-turut adalah  $34,47 \pm 0,29$ ;  $80,76 \pm 1,07$ ;  $94,36 \pm 0,85$  dan peningkatan % terdisolusi kuersetin dalam Pembentukan dispersi padat pada formula III merupakan yang paling tinggi ini berbanding lurus dengan nilai kelarutan dimana kelarutan yang tertinggi pada formula III. Kelarutan mempengaruhi laju disolusi dimana obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) maka ketersediaan hayati dan kecepatan disolusi nya juga rendah (Shargel *et al.*, 2012).



**Gambar 5.** Profil disolusi kuersetin, campuran fisik dan dispersi padat

### 3.7 Aktivitas antioksidan

Hasil yang didapatkan aktivitas antioksidan pada kuersetin, campuran fisik, dispersi padat formula I, formula II, formula III memiliki nilai nilai  $IC_{50}$  secara berurutan adalah adalah 1,102

$\mu\text{g/mL}$ , 0,904  $\mu\text{g/mL}$ , 0,846  $\mu\text{g/mL}$ , 0,996  $\mu\text{g/mL}$ , 0,714  $\mu\text{g/mL}$ . Semakin kecil nilai  $\text{IC}_{50}$  maka semakin tinggi aktivitas antioksidan. Dari hasil uji aktivitas antioksidan dapat dilihat pembentukan dispersi padat berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan. Semakin tinggi nilai kelarutan maka semakin baik nilai  $\text{IC}_{50}$  dimana (Costa *et al.*, 2011) telah melaporkan dengan pembentukan dispersi padat kuersetin-PVP K-25 dengan perbandingan 108:1 dapat meningkatkan kelarutan 436 kali dan pada uji aktivitas antioksidan diperoleh nilai  $\text{IC}_{50}$  0,61  $\mu\text{g/mL}$ .

#### 4. Kesimpulan

Terbentuknya dispersi padat kuersetin-PVP K-30 yang telah dianalisis dengan SEM dimana kuersetin dan PVP telah berbentuk hampir sferis dan terdispersi, perubahan bentuk hidrat dimana masuknya molekul air kedalam kisi-kisi kristal kuersetin yang menyebabkan munculnya puncak baru yang dilihat dari analisis X-RD pada dispersi padat formula I, II, III yang tidak terdapat pada kuersetin murni, PVP dan campuran fisik yang menyebabkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi serta berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan yang dapat dilihat dari nilai  $\text{IC}_{50}$  yang lebih baik. Dari hasil FT-IR dapat dilihat pembentukan dispersi padat kuersetin-PVP K-30 tidak terjadi interaksi kimia dimana tidak terjadi pergeseran panjang gelombang yang signifikan dan masih dalam rentang.

#### Daftar pustaka

- Costa, E. M., Marquiavel, F. S., Vaz, M. O., & Bueno, P. B. (2011). Thermal Characterization of the Quercetin and Rutin Flavonoids. *J Therm Anal Calorim*, 104, 6.
- Dueñas, M., González-Manzano, S., González-Paramás, A., & Santos-Buelga, C. (2010). Antioxidant Evaluation of O-methylated Metabolites of Catechin, Epicatechin and Quercetin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(2), 443-449. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.04.007>
- Ganesan, S., Faris, A. N., Comstock, A. T., Wang, Q., Nanua, S., Hershenson, M. B., & Sajjan, U. S. (2012). Quercetin Inhibits Rhinovirus Replication In Vitro and In Vivo. *Antiviral Res*, 94(3), 258-271. doi:10.1016/j.antiviral.2012.03.005
- Kakran, M., Sahoo, N. G., & Li, L. (2011). Dissolution Enhancement of Quercetin Through Nanofabrication, Complexation, and Solid Dispersion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 88(1), 121-130. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.06.020>
- Kleemann, R., Verschuren, L., Morrison, M., Zadelaar, S., Erk, M., Wielinga, P., & Kooistra, T. (2011). Anti-inflammatory, Anti-proliferative and Anti-atherosclerotic Effects of Quercetin in Human In Vitro and In Vivo Models. *Atherosclerosis*, 218, 44-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.023
- Kumar, S. R., Priyatharshni, S., Babu, V. N., Mangalaraj, D., Viswanathan, C., Kannan, S., & Ponpandian, N. (2014). Quercetin Conjugated Superparamagnetic Magnetite Nanoparticles for In-vitro Analysis of Breast Cancer Cell Lines for Chemotherapy Applications. *J Colloid Interface Sci*, 436, 234-242. doi:10.1016/j.jcis.2014.08.064
- Lucida, H., Agustin, P., & S, S. (2019). The Assay of Quercetin Solid Dispersion as a Potential Nephronprotector in Acute Renal Failure Induced Mice. *Pharmacognosy Journal*, 11, 907-912. doi:10.5530/pj.2019.11.145

- Lucida, H., Febriyenti, F., Pradana, R., & Rahmatika, L. (2016). Preparation of Quercetin Nanocrystals by Planetary Ball Mill to Increase the Solubility and the Dissolution Profile. *8*, 53-58.
- Lucida, H., & Primadini, Y. (2019). A Study on the Acute Toxicity of Quercetin Solid Dispersion as a Potential Nephron-Protector. *Rasayan Journal of Chemistry*, *12*, 727-732. doi:10.31788/RJC.2019.1224068
- Nabavi, S. F., Russo, G. L., Daglia, M., & Nabavi, S. M. (2015). Role of Quercetin as an Alternative for Obesity Treatment: You Are What You Eat! *Food Chem*, *179*, 305-310. doi:10.1016/j.foodchem.2015.02.006
- Nuengchamnon, N., Hermans-Lokkerbol, A., & Ingkaninan, K. (2004). Separation and Detection of the Antioxidant Flavonoids, Rutin and Quercetin, Using HPLC Coupled on-line With Colorimetric Detection of Antioxidant Activity. *Naresuan University Journal*, *12*, 25-37.
- Rasaie, S., Ghanbarzadeh, S., Mohammadi, M., & Hamishehkar, H. (2014). Nano Phytosomes of Quercetin: A Promising Formulation for Fortification of Food Products with Antioxidants. *Pharmaceutical sciences*, *20*, 96-101.
- Rattanachaiakunsopon, P., & Phumkhachorn, P. (2010). Contents and Antibacterial Activity of Flavonoids Extracted from Leaves of Psidium Guajava. *Journal of Medicinal Plants Research*, *4*, 393-396.
- Sahoo, N. G., Kakran, M., Shaal, L. A., Li, L., Müller, R. H., Pal, M., & Tan, L. P. (2011). Preparation and Characterization of Quercetin Nanocrystals. *J Pharm Sci*, *100*(6), 2379-2390. doi:10.1002/jps.22446
- Setyawan, D., Lestari, M., Permata, S., & Zainul, A. (2018). Improvement In Vitro Dissolution Rate of Quercetin Using Cocrystallization of Quercetin-Malonic Acid. *Indonesian Journal of Chemistry*, *18*, 531-536. doi:10.22146/ijc.28511
- Shargel, L., Yu, A. B. C., & Wu-pong, S. (2012). *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan* (Fasich & S. Sjamsiah, Trans.). Surabaya: Airlangga University Press.
- Sheng, J., Venkatesh, G. M., Duddu, S. P., & Grant, D. J. W. (1999). Dehydration Behavior of Eprosartan Mesylate Dihydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *88*(10), 1021-1029. doi:<https://doi.org/10.1021/js9900250>
- Syofyan, Lucida, H., & Bakhtiar. (2008). Kelarutan Quercetin Melalui Pembentukan Kompleks Inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin. *J Sains dan Teknol Farm*, *13*(2), 6.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-kristalisasi dengan Nikotinamida *Jurnal Farmasi Indonesia*, *5*, 8.