

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI SURFAKTAN
POLOXAMER 188 TERHADAP DEPOSISI *SOLID LIPID*
MICROPARTICLE QUERCETIN PADA PARU TIKUS**



FAKHRINNISA WILDANI RAHMAN

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA**

2022

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KONSENTRASI SURFAKTAN POLOXAMER
188 TERHADAP DEPOSISI *SOLID LIPID MICROPARTICLE*
QUERCETIN PADA PARU TIKUS**

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh :

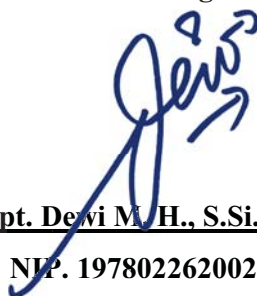
Fakhrinnisa Wildani Rahman

NIM : 051811133013

Skripsi ini telah disetujui

tanggal 15 Agustus oleh :

Pembimbing Utama



Prof. apt. Dewi M. H., S.Si., M.Phil., Ph.D

NIP. 197802262002122001

Pembimbing Serta



Dr. apt. M. Agus S. R., S.Si., M.Si.

NIP. 1968060719951219001

Surat Pernyataan Bebas Plagiasi**SURAT PERNYATAAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Fakhrinnisa Wildani Rahman

NIM : 051811133013

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Konsentrasi Surfaktan Poloxamer 188 Terhadap Deposisi *Solid Lipid Microparticle* Quercetin Pada Paru Tikus

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima berupa pembatalan kelulusan dan/atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 29 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,


Fakhrinnisa Wildani Rahman

NIM 051811133013

Surat Persetujuan Untuk Dipublikasikan di Media on line**SURAT PERNYATAAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Fakhrinnisa Wildani Rahman

NIM : 051811133013

Menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

**Pengaruh Konsentrasi Surfaktan Poloxamer 188 Terhadap Deposisi *Solid Lipid*
Microparticle Quercetin Pada Paru Tikus**

Untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 29 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



Fakhrinnisa Wildani Rahman

NIM 051811133013

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga saya sebagai penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul: **PENGARUH KONSENTRASI SURFAKTAN POLOXAMER 188 TERHADAP DEPOSISI SOLID LIPID MICROPARTICLE QUERCETIN PADA PARU TIKUS** untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Adapun penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, izinkan saya untuk mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Prof. apt. Dewi Melani Hariyadi, S.Si., M.Phil., Ph.D selaku pembimbing utama, dan Dr. apt. M. Agus Syamsur Rijal S.Si., M.Si. selaku pembimbing serta yang telah memberi dukungan, bimbingan, dan saran selama penyusunan naskah skripsi ini,
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga, serta Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program sarjana, dan fasilitas, sarana, dan prasana yang telah disediakan sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini,
3. Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si selaku Ketua Departemen Ilmu Farmasetika, dan PIC Laboratorium MPL 4 dan MPL 5 Dr.rer.nat. apt. Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari, S.Si., M. PharmSci. atas bimbingan kesempatan dan fasilitas yang diberikan untuk menyelesaikan skripsi ini,
4. Dr. apt. Tutiek Purwanti, M.Si. dan apt. Dini Retnowati, S. Farm., M.Si. selaku dosen penguji atas kritik dan sarannya guna mengoreksi dan menyempurnakan naskah skripsi ini,
5. apt. Andi Hermansyah, S. Farm., M. Sc., Ph.D. selaku dosen wali yang telah membimbing dan memberikan saran mengenai perkuliahan selama masa kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga,
6. Para dosen yang senantiasa berbagi ilmu, serta seluruh staf dan pegawai di lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang banyak membantu memfasilitasi selama proses belajar di fakultas,

7. Orang tua serta kakak yang selalu mendengarkan keluhan penulis serta memberikan doa dan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini,
8. Mbak Iqlima Ayu, mas Wahda Djuddah, dan mbak Orchidea Meidy yang telah membimbing penulis sehingga dapat melakukan penelitian dengan lancar dan mampu menyelesaikan skripsi ini,
9. Teman seperjuangan Siti Nasikatus yang bersedia direpotkan untuk menemani dan membantu selama pengerjaan penelitian skripsi, serta Alexander Wijaksono, dan Faizah Maulida Saskia yang telah saling memotivasi, dan memberi bantuan satu sama lain selama pengerjaan skripsi, dan tidak lupa Bulan Rhea yang selalu bersedia untuk direpotkan dalam pengerjaan penelitian,
10. Teman-teman kelas A angkatan 2018 yang telah bersama selama 4 tahun untuk berjuang dalam menyelesaikan perkuliahan ini,
11. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah berjasa dalam membantu penyelesaian skripsi ini.

Saya berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi kemajuan ilmu di bidang kefarmasian dan bagi Universitas Airlangga. Saya menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna, oleh karenanya segala kritik dan saran akan diterima dengan hati yang terbuka.

Penulis

RINGKASAN**Pengaruh Konsentrasi Surfaktan Poloxamer 188 Terhadap Deposisi Solid Lipid Microparticle Quercetin Pada Paru Tikus**

Fakhrinnisa Wildani Rahman

Quercetin merupakan senyawa flavonoid, dimana telah menunjukkan berbagai efek farmakologi diantaranya efek antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, dan anti asma (Anand, *et al.*, 2016; Xu, *et al.*, 2019; Wang, *et al.*, 2018; Geraets, *et al.*, 2007). Bahan aktif ini memiliki potensi untuk menjadi terapi penyakit pada paru, namun quercetin sendiri memiliki bioavailabilitas dan kelarutan dalam air yang rendah, serta waktu paruh biologis yang pendek (Cai, *et al.*, 2013). Oleh karena itu, quercetin dibentuk dalam sistem *Solid Lipid Microparticle* (SLM) yang memiliki kelebihan dapat memberikan pelepasan obat yang terkontrol, melindungi bahan dari degradasi kimiawi dan menjaga stabilitas selama penyimpanan (Umeyor, *et al.*, 2012).

SLM Quercetin dibentuk dengan menggunakan lipid Gliseril behenat (Compritol 888 ATO) dan surfaktan poloxamer 188, dengan konsentrasi surfaktan yang berbeda antar formula, yaitu F1 0,5%; F2 1%; F3 1,5%. Pembentukan sistem dilakukan dengan menggunakan metode *melt emulsification* yang dilanjutkan pengeringan *freeze dry*. SLM Quercetin yang telah dibentuk kemudian dilakukan uji karakteristik meliputi morfologi partikel, *drug loading*, dan ukuran partikel serta dilakukan pula evaluasi *drug deposition* secara *in vivo* untuk mengetahui pengaruh perbedaan konsentrasi surfaktan pada formula. Evaluasi *drug deposition* diperlukan untuk mengetahui apakah sediaan inhalasi dengan sistem SLM tersebut dapat menghantarkan obat sampai ke paru-paru dan bagaimana pengaruh konsentrasi surfaktan terhadap deposisi obat. Penelitian ini menggunakan Rhodamin B sebagai fluorokrom yang menggambarkan keberadaan bahan aktif Quercetin dalam sampel. Uji deposisi dilakukan secara semi kuantitatif dengan menggunakan *fluorescence microscope* perbesaran 40x dan disertai filter merah, serta secara kuantitatif dengan menghitung konsentrasi rhodamin B pada paru menggunakan instrumen Spektrofotometer

SLM Quercetin yang telah dibuat berbentuk serbuk berwarna kuning, yang tidak berbau dan tidak menggumpal. Pengamatan morfologi menunjukkan partikel

berbentuk bulat sferis dengan permukaan yang halus. Pada uji ukuran partikel didapat ukuran partikel formula 1, formula 2, dan formula 3 berturut-turut adalah $1,81 \pm 0,19 \mu\text{m}$; $1,90 \pm 0,15 \mu\text{m}$; $1,94 \pm 0,25 \mu\text{m}$, sedangkan hasil uji *drug loading* pada masing-masing formula adalah sebesar F1 ($15,97 \pm 0,87 \%$); F2 ($13,74 \pm 0,31 \%$); F3 ($13,19 \pm 0,54 \%$).

Hasil uji deposisi menunjukkan bahwa sistem SLM mampu menghantarkan bahan aktif ke paru-paru. Perbedaan konsentrasi surfaktan pada masing-masing formula tidak memberikan perbedaan terhadap hasil deposisi SLM di paru tikus, serta pengujian deposisi yang dilakukan pada 1 jam perlakuan dan 4 jam perlakuan tidak memberikan perbedaan pada konsentrasi rhodamin B pada paru.

ABSTRACT**Effect of Surfactant Concentration of Poloxamer 188 on Deposition of Solid Lipid
Microparticle Quercetin in Rat's Lung**

Fakhrinnisa Wildani Rahman

Quercetin is a flavonoid compound that has various functions such as, antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, and antiasthma. Quercetin which has low bioavailability is formed in SLM system and administered by inhalation. SLM Quercetin with different surfactant concentration (F1=0,5%; F2=1,0%; F3=1,5%) made by melt emulsification and dried using freeze dry method, resulted in spherical and respirable size particles. Drug loading test result obtained F1 ($15,97 \pm 0,87$); F2 ($13,74 \pm 0,31$); F3 ($13,19 \pm 0,54$) which means the increase of surfactant concentration would decrease the drug loading. SLM Quercetin then tested with drug deposition test to determine whether or not the system was able to deliver the drug to the lungs. Dry powder SLM were administered to rats by nose only inhalation and deposition on left lobe, caudal lobe and trachea were investigated. The result showed that SLM system was able to deliver quercetin to the target site, surfactant concentration rate and deposition test at the 1st and 4th hours of treatment did not make difference to the results of SLM deposition in rat's lung.

Keywords: Solid Lipid Microparticle, Poloxamer 188, drug deposition, fluorescence microscope, *in vivo*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Quercetin	7
2.2. Solid Lipid Microparticle (SLM).....	9
2.2.1. Definisi SLM	9
2.2.2. Pembuatan SLM	10
2.2.3. Pengeringan SLM	11
2.2.4. Pelepasan Obat dari karier SLM.....	12
2.3 Lipid Gliseril Behenat	12
2.4 Surfaktan Poloxamer	13
2.5 Inhalasi	14
2.6 Anatomi Saluran Pernafasan	14
2.6.1 Anatomi saluran pernafasan manusia	14
2.6.2 Anatomi saluran pernafasan tikus.....	15
2.7 Hewan Uji	15
2.7.1 Pemeliharaan hewan uji	16

2.7.2	Penandaan hewan uji	16
2.7.3	Penanganan hewan uji	17
2.7.4	Pengorbanan hewan uji	18
2.8	Metode Pengadministrasian	18
2.8.1	<i>Whole-body exposure</i>	18
2.8.2	<i>Lung-only exposure</i>	19
2.8.3	<i>Nose-only exposure</i>	19
2.9	<i>Drug Deposition</i>	20
2.9.1	In Vitro	20
2.9.2	In Vivo	21
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		23
3.1	Uraian Kerangka Konseptual	23
3.2	Hipotesis	25
3.3	Skema Kerangka Konseptual	26
BAB IV METODE PENELITIAN		27
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	27
4.2	Variabel Penelitian	27
4.2.1	Variabel Bebas	27
4.2.2	Variabel Tergantung	27
4.2.3	Variabel Terkontrol	27
4.3	Defisiensi Operasional	27
4.4	Bahan Dan Alat	28
4.4.1	Bahan	28
4.4.2	Alat	28
4.5	Tahapan Kerja	28
4.6	Identifikasi Bahan Baku	29
4.6.1	Identifikasi Quercetin	29

4.6.2	Identifikasi Gliseril Behenat	30
4.6.3	Identifikasi Poloxamer 188	30
4.7	Pembuatan SLM Quercetin	30
4.7.1	Rancangan Formula SLM Quercetin	30
4.7.2	Prosedur Pembuatan SLM Quercetin	31
4.8	Evaluasi SLM Quercetin	32
4.8.1	Morfologi SLM.....	32
4.8.2	Distribusi Ukuran Partikel	32
4.8.3	<i>Drug Loading</i>	33
4.9	Hewan Coba	33
4.9.1	Hewan coba.....	33
4.9.2	Jumlah Hewan Coba	34
4.9.3	Pemeliharaan Hewan Coba	34
4.9.4	Pemberian Sediaan Uji.....	34
4.10	Uji Deposisi Obat	35
4.10.1	<i>Fluorescence Imaging</i>	35
4.10.2	Kuantitatif	36
4.11	Analisis Data	36
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		37
5.1	Identifikasi Bahan Baku	37
5.1.1	Quercetin.....	37
5.1.2	Gliseril Behenat	38
5.1.3	Poloxamer 188	38
5.2	Pemeriksaan Spektra IR Formula SLM Quercetin.....	39
5.3	Evaluasi Karakteristik SLM Quercetin	39
5.3.1	Pengamatan Organoleptis SLM Quercetin	39
5.3.2	Morfologi SLM Quercetin	40

5.3.3	Ukuran Partikel SLM Quercetin	42
5.3.4	<i>Drug Loading</i> SLM Quercetin.....	43
5.4	Uji Deposisi SLM Quercetin.....	45
5.4.1	Fluorescence Imaging	45
5.4.2	Kuantitatif	50
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....		53
6.1	Kesimpulan	53
6.2	Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....		54
LAMPIRAN		61

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel II.1 Tempat penandaan hewan uji.....	16
Tabel IV.1 Formulasi SLM quercetin	30
Tabel V.1 Hasil Identifikasi Quercetin	37
Tabel V.2 Hasil Identifikasi Gliseril Behenat	38
Tabel V.3 Hasil Identifikasi Poloxamer 188.....	38
Tabel V.4 Hasil Identifikasi SLM Quercetin Formula 1, 2, dan 3.....	39
Tabel V.5 Hasil Ukuran Partikel SLM Quercetin.....	42
Tabel V.6 Hubungan Konsentrasi Quercetin dengan Absorban pada Panjang Gelombang 369 nm.....	44
Tabel V.7 Hasil <i>Drug Loading</i> SLM Quercetin.....	44
Tabel V.8 Hasil <i>Drug Deposition</i> Pada Jaringan Trakea.....	46
Tabel V.9 Hasil <i>Drug Deposition</i> Pada Paru-paru Kiri	48
Tabel V.10 Hasil <i>Drug Deposition</i> Pada Paru-paru Kanan Lobus Kaudal.....	49
Tabel V.11 Hubungan Konsentrasi Rhodamin B dengan Absorban pada Panjang Gelombang 551,5 nm.....	50
Tabel V.12 Hasil Pengukuran Konsentrasi Rhodamin B pada Paru.....	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur quercetin	7
Gambar 2.2 Struktur SLM.....	9
Gambar 2.3 Struktur umum poloxamer.....	13
Gambar 2.4 Anatomi saluran pernafasan manusia.....	14
Gambar 2.5 Anatomi paru-paru tikus.....	15
Gambar 2.6 Tempat penandaan hewan uji	16
Gambar 2.7 Cara memegang tikus	17
Gambar 2.8 Ilustrasi <i>whole-body exposure</i>	19
Gambar 2.9 Metode administrasi obat	20
Gambar 2.10 Model saluran pernafasan.....	21
Gambar 3.1 Alur kerangka konseptual.....	26
Gambar 4.1 Skema	29
Gambar 4.2 Skema pembuatan SLM quercetin dengan metode <i>melt dispersion</i>	32
Gambar 4.3 Ilustrasi alat penghantar obat.....	34
Gambar 5.1 Organoleptis SLM Quercetin	39
Gambar 5.2 Morfologi SLM Quercetin Formula 1	40
Gambar 5.3 Morfologi SLM Quercetin Formula 2	41
Gambar 5.4 Morfologi SLM Quercetin Formula 3	42
Gambar 5.5 Grafik Kurva Baku Quercetin	44
Gambar 5.6 Perbandingan <i>Drug Deposition</i> pada Jaringan Trakea.....	46
Gambar 5.7 Perbandingan <i>Drug Deposition</i> pada Paru-paru Kiri	47
Gambar 5.8 Perbandingan <i>Drug Deposition</i> pada Paru-paru Kanan Lobus Kaudal.....	49
Gambar 5.9 Grafik Kurva Baku Rhodamin B.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran-1 Sertifikat Analisis Bahan Poloxamer 188	62
Lampiran-2 Sertifikat Analisis Bahan Gliseril Behenat (Compritol 888 ATO)	63
Lampiran-3 Sertifikat Analisis Bahan Quercetin	64
Lampiran-4 Sertifikat Kelaikan Etik	65
Lampiran-5 Spektra IR Quercetin	66
Lampiran-6 Spektra IR Gliseril Behenat	66
Lampiran-7 Spektra IR Poloxamer 188	67
Lampiran-8 Spektra IR SLM Quercetin	68
Lampiran-9 Spektra IR Overlay Bahan dan Formula SLM Quercetin	71
Lampiran-10 Organoleptis Formula SLM Quercetin	72
Lampiran-11 Analisis Data Ukuran Partikel	73
Lampiran-12 Analisis Data <i>Drug Loading</i>	73
Lampiran-13 Uji Deposisi	74
Lampiran-14 Pengamatan Uji Deposisi	76
Lampiran-15 Analisis Data Uji Deposisi	78