OPTIMASI FORMULA *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS* (NLCs) EKSTRAK MADU KELULUT (*Heterotrigona itama*) DENGAN *CRUDE PALM OIL* (CPO) SEBAGAI LIPID CAIR MENGGUNAKAN METODE *D-OPTIMAL MIXTURE DESIGN*

SKRIPSI

OLEH:

EDI SAPUTRA

NIM. I1021221040

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2026

OPTIMASI FORMULA *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS* (NLCs) EKSTRAK MADU KELULUT (*Heterotrigona itama*) DENGAN *CRUDE PALM OIL* (CPO) SEBAGAI LIPID CAIR MENGGUNAKAN METODE *D-OPTIMAL MIXTURE DESIGN*

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

OLEH:

EDI SAPUTRA

NIM. I1021221040

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2026

SKRIPSI

OPTIMASI FORMULA *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS* (NLCs) EKSTRAK MADU KELULUT (*Heterotrigona itama*) DENGAN *CRUDE PALM OIL* (CPO) SEBAGAI LIPID CAIR MENGGUNAKAN METODE *D-OPTIMAL MIXTURE DESIGN*

OLEH:

EDI SAPUTRA

NIM. I1021221040

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal: 17 Maret 2026

Disetujui,

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Dr. Liza Pratiwi, M.Sc., Apt	**Dr. Bambang Wijianto, M.Sc., Apt**
NIP. 198408192008121003	**NIP. 198912192019032014**
Penguji Utama,	**Penguji Pendamping,**
Desy Siska Anastasia, M.Si., Apt	**apt. Indah Aprianti, M.Farm**
NIP. 198912102019032014	**NIP. 199804052024062001**

Mengetahui
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd. Ked
NIP. 198110042008012011

Lulus tanggal : 17 Maret 2026
No. SK Dekan FK : 2907/DST/UN22.9/DT.00.10/2026
Tanggal SK : 8 Juni 2026

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Edi Saputra

NIM : I1021221040

Jurusan/Prodi : Farmasi

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Pontianak, 22 Mei 2025

Yang Membuat Pernyataan,



Edi Saputra

NIM. I1021221040

MOTTO

"Semua jatuh bangunmu, hal yang biasa, angan dan pertanyaan, waktu yang menjawabnya, berikan tenggat waktu, bersedihlah secukupnya, rayakan perasaanmu sebagai manusia"

(Baskara Putra - Hindia)

"Maka, sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan"

(Q.S Al-Insyirah: 5-6)

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim, segala puji bagi Allah SWT atas segala nikmat dan karunia-Nya yang telah memberikan kemudahan dan kelancaran, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Halaman persembahan ini saya persembahkan untuk orang-orang yang sangat berjasa di hidup saya. Terkhusus pintu surga saya, mamak Desy Hery Sandy dan bapak Sandy. Terimakasih atas didikan, dukungan, motivasi, dan doa yang selalu tercurahkan hingga saya mampu untuk menyelesaikan skripsi ini dan dapat melangkah sejauh ini.

Terimakasih kepada ibu Dr. Liza Pratiwi, M.Sc., Apt dan bapak Dr. Bambang Wijianto, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing skripsi yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, dukungan, serta ilmu selama penyusunan skripsi ini. Ibu Desy Siska Anastasia, M.Si., Apt dan ibu apt. Indah Aprianti, M.Farm selaku dosen penguji skripsi yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan serta saran dalam penyusunan skripsi ini. Semoga bapak dan ibu selalu diberikan kesehatan dan dimudahkan dalam segala urusan.

Terimakasih juga kepada teman-teman kuliah saya (Rama, Ammar, Lalak, Iphi, dan Iyom) serta pemilik NIM. I1021241132 yang telah menemani hari-hari berat dalam proses perkuliahan saya. Teman penelitian saya (Putri, Wahid, dan Siau Fong) yang selalu membersamai jalannya penelitian ini.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT karena atas limpahan rahmat serta karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul "Optimasi Formula *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) Ekstrak Madu Kelulut (*Heterotrigona itama*) dengan *Crude Palm Oil* (CPO) sebagai Lipid Cair Menggunakan Metode *D-Optimal Mixture Design*" ini dapat diselesaikan. Penulisan skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana (S1) Farmasi di Universitas Tanjungpura Pontianak Tahun Ajaran 2025/2026. Terselesaikannya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan pihak terkait. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Ita Armyanti, M.Pd. Ked, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
2. Dr. Bambang Wijianto, M.Sc., Apt, selaku Ketua Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak dan selaku pembimbing pendamping yang telah bersedia untuk meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, dukungan, serta ilmu selama penyusunan skripsi ini.
3. Nera Umilia Purwanti, M.Sc., Apt, selaku Koordinator Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
4. Dr. Liza Pratiwi, M.Sc., Apt, selaku pembimbing utama yang telah bersedia meluangkan banyak waktu untuk membimbing, mengarahkan, mengajarkan, dan memberikan semangat selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Desy Siska Anastasia, M.Si., Apt, selaku dosen penguji utama dan apt. Indah Aprianti, M.Farm, selaku dosen penguji pendamping yang telah meluangkan

waktu untuk memberikan masukan dan saran yang berharga bagi penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

6. Dr. Nurmainah, S.Si., M.M., Apt, selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberi semangat, dukungan dan bimbingan selama perkuliahan.
7. Bapak/Ibu dosen dan civitas akademik di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak yang telah memberikan ilmu dan bimbingan selama perkuliahan.
8. Semua pihak terkait yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Kepada diri sendiri, yang telah berusaha dengan sungguh-sungguh hingga saat ini. Terima kasih telah bertahan dan terus maju melewati berbagai tantangan hidup, hingga akhirnya mampu menyelesaikan skripsi ini dengan sebaik-baiknya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak luput dari berbagai kekurangan oleh karena itu diharapkan kritik dan saran konstruktif demi kesempurnaan dan perbaikannya. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang berkepentingan.

Pontianak, 22 Mei 2025

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

MOTTO iv
HALAMAN PERSEMBAHAN v
KATA PENGANTAR vi
DAFTAR ISI viii
DAFTAR TABEL xii
DAFTAR GAMBAR xiii
DAFTAR LAMPIRAN xv
ABSTRAK xvi
ABSTRACT xvii
BAB I PENDAHULUAN 1
I.1 Latar Belakang 1
I.2 Perumusan Masalah 4
I.3 Tujuan Penelitian 4
I.4 Manfaat Penelitian 5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 6
II.1 Madu Kelulut (*Heterotrigona itama*) 6
II.1.1 Klasifikasi Lebah Kelulut 6
II.1.2 Morfologi Lebah Kelulut Hitam 7
II.1.3 Kandungan dan Manfaat 8
II.2 *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) 9
II.2.1 Tipe NLCs 11
II.2.1.1 NLCs Tipe I (*Disordered Crystal Model*) 11
II.2.1.2 NLCs Tipe II (*Amorphous Model*) 12

II.2.1.3 NLCs Tipe III (*Multiple Type*)....12
II.2.2 Komponen NLCs....13
II.2.2.1 Lipid....13
II.2.2.2 Surfaktan....13
II.2.2.3 Komponen Lainnya....14
II.3 Ekstraksi....15
II.4 Maserasi....17
II.5 Monografi Bahan....18
II.5.1 *Crude Palm Oil* (CPO)....18
II.5.2 Gliseril Monostearat....18
II.5.3 Metil Paraben....19
II.5.4 Propilen Glikol....20
II.5.3 Tween 20....21
II.6 *Design Expert*....22
II.7 Metode *D-Optimal Mixture Design*....22
II.8 Landasan Teori....24
II.9 Kerangka Konsep Penelitian....27
II.10 Hipotesis Penelitian....27
BAB III METODOLOGI PENELITIAN....28
III.1 Alat dan Bahan....28
III.1.1 Alat....28
III.1.2 Bahan....28
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian....29
III.3 Populasi dan Sampel Penelitian....29
III.4 Variabel Penelitian....29

III.4.1 Variabel Bebas (*Variable Independent*).....29
III.4.2 Variabel Terikat (*Variable Dependent*).....29
III.4.3 Variabel Terkendali (*Variable Control*).....30
III.5 Alur Penelitian.....30
III.6 Jalannya Penelitian.....31
III.6.1 Preparasi Ekstrak Madu Kelulut.....31
III.6.2 Uji Kelarutan CPO.....31
III.6.3 Orientasi Formula NLCs Madu Kelulut.....31
III.6.4 Evaluasi Orientasi NLCs Madu Kelulut.....33
III.6.4.1 Uji pH.....33
III.6.4.2 Uji Transmitan.....34
III.6.4.3 Uji Efisiensi Penjerapan.....34
III.6.5 Formula Optimum NLCs Madu Kelulut.....35
III.6.6 Evaluasi Formula Optimum NLCs Madu Kelulut.....35
III.6.6.1 Uji Organoleptis.....35
III.6.6.2 Karakterisasi NLCs.....35
III.6.6.3 Uji Stabilitas (*Freeze and Thaw*).....36
III.6.6.4 Uji Pelepasan.....36
III.6.7 Uji Aktivitas Antioksidan Metode DPPH.....37
III.6.7.1 Pembuatan Larutan DPPH.....37
III.6.7.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum DPPH.....37
III.6.7.3 Pembuatan Larutan Pembanding Vitamin C.....37
III.6.7.4 Pembuatan Larutan Sampel NLCs.....38
III.6.7.5 Pengukuran Sampel dengan Spektrofotometer UV-Vis.....38
III.7 Analisis Hasil Penelitian.....38

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....40
VI.1 Preparasi Ekstrak Madu Kelulut.....40
VI.2 Uji Kelarutan CPO.....43
IV.3 Orientasi Formula NLCs Madu Kelulut.....45
IV.4 Evaluasi Orientasi NLCs Ekstrak Madu Kelulut.....48
IV.4.1 Uji pH.....50
IV.4.2 Uji Transmitan.....58
IV.4.3 Uji Efisiensi Penjerapan.....66
IV.5 Formula Optimum NLCs Ekstrak Madu Kelulut.....73
IV.6 Evaluasi Formula Optimum NLCs Ekstrak Madu Kelulut.....78
IV.6.1 Uji Organoleptis.....78
IV.6.2 Verifikasi Formula Optimum NLCs Ekstrak Madu Kelulut.....80
IV.6.3 Karakterisasi Formula Optimum NLCs.....82
IV.6.3 Uji Stabilitas (*Freeze and Thaw*).....90
IV.6.4 Uji Pelepasan.....97
IV.6.5 Uji Aktivitas Antioksidan Metode DPPH.....105
BAB V PENUTUP.....116
V.1 Kesimpulan.....116
V.2 Saran.....117
DAFTAR PUSTAKA.....118
LAMPIRAN.....142

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 3. 1 Orientasi NLCs.....32

Tabel 3. 2 Rancangan Formula NLCs Ekstrak Madu Kelulut 32

Tabel 4. 1 Perbandingan Rendemen Ekstrak Madu dengan Literatur.....43

Tabel 4. 2 Hasil Pengukuran pH, %Transmitan, dan %EE 49

Tabel 4. 3 Hasil Analisis ANOVA Nilai pH 51

Tabel 4. 4 Hasil Analisis ANOVA Transmitan (%) 58

Tabel 4. 5 Hasil Analisis ANOVA Efisiensi Penjerapan (%) 67

Tabel 4. 6 Hasil Nilai Prediksi Formula Optimum dari *Software* 74

Tabel 4. 7 Hasil Evaluasi Formula Optimum NLCs 80

Tabel 4. 8 Hasil Karakterisasi Formula Optimum NLCs.....84

Tabel 4. 9 Detail Hasil Ukuran Partikel 84

Tabel 4. 10 Hasil Pengujian Stabilitas (*Freeze and Thaw*) 92

Tabel 4. 11 Data Kinetika Pelepasan Formula Optimum NLCs 98

Tabel 4. 12 Hasil Pengukuran Aktivitas Antioksidan.....106

Tabel 4. 13 Hasil IC_{50} Vitamin C, NLCs, dan Plasebo.....109

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2. 1 Lebah Kelulut Hitam.....7

Gambar 2. 2 *Heterotrigona itama*; A. Tampak samping; B. Tampak depan; C. Mesoscutum; D. Sayap; E. Tibia.....8

Gambar 2. 3 Tipe NLCs (A) *imperfect crystal*; (B) *amorphous*; (C) *multiple*.....12

Gambar 2. 4 Struktur Kimia CPO.....18

Gambar 2. 5 Struktur Kimia GMS.....19

Gambar 2. 6 Struktur Kimia Metil Paraben.....20

Gambar 2. 7 Struktur Kimia Propilen Glikol.....20

Gambar 2. 8 Struktur Kimia Tween 20.....21

Gambar 2. 9 Kerangka Konsep.....27

Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....30

Gambar 4. 1 Kondisi Campuran Setelah Pengujian (a); Setelah Membeku (b).....44

Gambar 4. 2 Formula 14 *Run* NLCs.....48

Gambar 4. 3 *Contour Plot* pH.....57

Gambar 4. 4 *Contour Plot* Transmitan (%).....66

Gambar 4. 5 *Contour Plot* EE (%).....73

Gambar 4. 6 Komposisi Formula Optimum NLCs.....76

Gambar 4. 7 *Contour Plot Desirability*.....77

Gambar 4. 8 *Contour Plot* Formula Optimum.....77

Gambar 4. 9 Formula Optimum NLCs.....80

Gambar 4. 10 Sediaan NLCs Sebelum (a); dan Setelah (b) Pengujian.....92

Gambar 4. 11 Model Kinetika Pelepasan *Zero-Order* 98

Gambar 4. 12 Model Kinetika Pelepasan *First-Order* 99

Gambar 4. 13 Model Kinetika Pelepasan *Higuchi* 99

Gambar 4. 14 Model Kinetika Pelepasan *Korsmeyer-Peppas* 100

Gambar 4. 15 Grafik Rata-Rata Aktivitas Antioksidan Vitamin C 108

Gambar 4. 16 Grafik Rata-Rata Aktivitas Antioksidan NLCs 108

Gambar 4. 17 Grafik Rata-Rata Aktivitas Antioksidan Plasebo 109

Gambar 4. 18 Grafik Perbandingan IC_{50} 110

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1 Preparasi Ekstrak Madu Kelulut.....142

Lampiran 2 Perhitungan Rendemen Ekstrak.....142

Lampiran 3 Pengujian Kelarutan CPO.....143

Lampiran 4 Orientasi Formula NLCs Madu Kelulut.....143

Lampiran 5 Pembuatan NLCs Ekstrak Madu Kelulut.....148

Lampiran 6 Pengujian pH.....148

Lampiran 7 Hasil *Design Expert* pH.....149

Lampiran 8 Pengujian %Transmitan.....150

Lampiran 9 Hasil *Design Expert* Transmitan (%).....151

Lampiran 10 Pengujian %EE.....152

Lampiran 11 Hasil *Design Expert* EE (%).....153

Lampiran 12 Hasil Prediksi *Software* pada Formula Optimum.....156

Lampiran 13 Perhitungan Bahan Formula Optimal NLCs.....157

Lampiran 14 Hasil Evaluasi Formula Optimum NLCs Madu Kelulut.....157

Lampiran 15 Hasil Analisis Karakterisasi NLCs.....161

Lampiran 16 Pengujian Stabilitas (*Freeze-Thaw*).....167

Lampiran 17 Hasil Statistik Uji Stabilitas.....167

Lampiran 18 Pengujian Pelepasan NLCs.....169

Lampiran 19 Pengujian Aktivitas Antioksidan Metode DPPH.....175

Lampiran 20 Data Perhitungan *Excel*.....177

Lampiran 21 Analisis Statistik IC_{50}.....183

ABSTRAK

Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) merupakan sistem penghantaran obat berbasis lipid yang mampu meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas senyawa bioaktif. Madu kelulut (*Heterotrigona itama*) diketahui memiliki aktivitas antioksidan tinggi, namun stabilitasnya masih terbatas sehingga diperlukan formulasi yang tepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi formula NLCs ekstrak madu kelulut dengan *Crude Palm Oil* (CPO) sebagai lipid cair menggunakan metode *D-Optimal Mixture Design*, mengevaluasi karakteristik fisikokimia formula optimum, serta menentukan aktivitas antioksidan. Penelitian dilakukan secara eksperimental melalui ekstraksi madu kelulut dengan etanol 70%, dilanjutkan optimasi formula menggunakan *Design Expert* dengan variasi Gliseril Monostearat (GMS), CPO, dan tween 20. Evaluasi meliputi organoleptis, pH, transmitan, efisiensi penjerapan, karakterisasi partikel, stabilitas *freeze-thaw*, pelepasan, serta aktivitas antioksidan metode DPPH. Hasil penelitian menunjukkan formula optimum dengan perbandingan GMS:CPO:tween 20 sebesar 0,1%:5,26%:14,64%. Formula ini memiliki karakteristik fisikokimia dengan ukuran partikel 225,9 ± 0,80 nm, indeks polidispersitas (PDI) 0,47 ± 0,10, dan potensial zeta -32,9 ± 0,10 mV, dan stabil dengan pelepasan terkendali. Aktivitas antioksidan menunjukkan nilai IC_{50} sebesar 47,31 ± 0,88 µg/mg yang termasuk kategori sangat kuat. Hasil penelitian ini menunjukkan sediaan NLCs ekstrak madu kelulut berbasis CPO berpotensi untuk dikembangkan sebagai sistem penghantaran antioksidan alami yang stabil dan efektif.

Kata kunci: Madu Kelulut, NLCs, CPO, *D-Optimal Mixture Design*, Antioksidan

ABSTRACT

Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) are lipid-based drug delivery systems capable of enhancing the stability and bioavailability of bioactive compounds. Kelulut honey (Heterotrigona itama) is known for its strong antioxidant activity; however, its limited physicochemical stability necessitates an optimized formulation. This study aimed to optimize the formulation of kelulut honey extract-loaded NLCs using crude palm oil (CPO) as the liquid lipid through a D-Optimal Mixture Design approach, evaluate the physicochemical characteristics of the optimal formulation, and determine its antioxidant activity. An experimental study was conducted by extracting kelulut honey with 70% ethanol, followed by formulation optimization using Design Expert with varying concentrations of glyceryl monostearate (GMS), CPO, and tween 20. Evaluations included organoleptic properties, pH, transmittance, entrapment efficiency, particle characterization, freeze-thaw stability, release profile, and antioxidant activity using the DPPH method. The optimal formulation consisted of GMS:CPO:tween 20 at 0.1%:5.26%:14.64%. The optimized NLCs exhibited favorable physicochemical properties with a particle size of 225.9 ± 0.80 nm, PDI of 0.47 ± 0.10, zeta potential of -32.9 ± 0.10 mV, and remained stable with sustained release behavior. The antioxidant activity showed an IC_{50} value of 47.31 ± 0.88 µg/mg, categorized as very strong. These results indicate that CPO-based kelulut honey NLCs has promising potential as a stable and effective natural antioxidant delivery system.

Keywords: *Kelulut Honey, NLCs, CPO, D-Optimal Mixture Design, Antioxidant*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Perkembangan ilmu farmasi modern telah mendorong perlunya inovasi dalam sistem penghantaran obat untuk meningkatkan efektivitas terapi, khususnya terhadap senyawa bioaktif yang berasal dari bahan alam. Banyak senyawa aktif dari alam memiliki potensi farmakologis tinggi, namun dibatasi oleh sifat fisikokimia yang kurang mendukung, seperti kelarutan rendah, kestabilan yang terbatas, atau bioavailabilitas yang rendah ketika diberikan secara konvensional. Salah satu sistem penghantaran obat yang dikembangkan untuk mengatasi tantangan tersebut adalah *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs). Sistem NLCs merupakan generasi lanjutan dari *Solid Lipid Nanoparticles* (SLNs), yang menggabungkan lipid padat dan lipid cair dalam matriks nano yang distabilkan oleh surfaktan, sehingga memungkinkan peningkatan stabilitas serta pelepasan zat aktif secara terkendali dan berkelanjutan. NLCs juga mampu meningkatkan penetrasi dengan ukuran partikel yang kecil dan permukaan yang luas, distribusi, serta bioavailabilitas bahan aktif secara signifikan.[1–13]

Madu kelulut (*Heterotrigona itama*) menjadi salah satu komoditas unggulan Kalimantan Barat yang sangat potensial untuk diformulasikan dalam sistem NLCs. Madu kelulut diketahui memiliki kandungan senyawa fenolik dan flavonoid yang tinggi, yang berperan sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan madu kelulut telah terbukti melalui berbagai metode pengujian *in vitro* yang menunjukkan kemampuan dalam menetralkan radikal bebas, mencegah kerusakan oksidatif, serta

mendukung fungsi protektif pada sistem saraf dan organ lainnya.[10,14] Madu kelulut diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 72,59 ppm dan 115 ppm.[10,15]

Crude Palm Oil (CPO) juga sebagai salah satu komoditas kelapa sawit Indonesia yang memiliki potensi pemanfaatan sebagai lipid cair dalam sistem NLCs. Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa *tocopherol oil* yang digunakan sebagai lipid cair pada sediaan NLCs menghasilkan formula optimum dengan hasil evaluasi yang memenuhi syarat sediaan.[10] CPO mengandung senyawa yang berkorelasi dengan penelitian tersebut yaitu tokoferol. Senyawa lain yang terkandung dalam CPO seperti karotenoid, vitamin E (tokotrienol), dan asam lemak esensial juga dapat memberikan manfaat farmakologis khususnya aktivitas antioksidan, sehingga diharapkan aktivitas antioksidan dari sediaan yang dihasilkan memiliki nilai IC_{50} dengan kategori sangat kuat. CPO tidak hanya bersifat non-toksik dan mudah diperoleh, tetapi juga mampu menstabilkan struktur NLCs dan mendukung sifat bioaktif bahan aktif yang diformulasikan di dalamnya.[16] Pemanfaatan CPO dalam formulasi sistem penghantaran lipid berbasis nanosistem seperti NLCs masih terbatas, sehingga membuka peluang penelitian lebih lanjut untuk mengeksplorasi aplikasinya secara farmasetik.

Meskipun demikian, formulasi NLCs yang melibatkan tiga komponen utama yaitu lipid padat, lipid cair, dan surfaktan menjadi hal yang kompleks karena interaksi antarkomponen dapat mempengaruhi parameter kritis formulasi NLCs seperti pH, ukuran partikel, efisiensi penjerapan, transmitan, stabilitas, serta profil pelepasan zat aktif.[12,17] Oleh karena itu, pendekatan formulasi berbasis eksperimen

yang sistematis diperlukan untuk memperoleh kombinasi komposisi yang optimal. Salah satu metode yang digunakan secara luas dalam pengembangan sediaan farmasi adalah *Design Expert*, khususnya *D-Optimal Mixture Design*.[18] Pendekatan ini memungkinkan optimasi berbagai kombinasi formulasi dengan menawarkan tingkat akurasi yang memadai, efisiensi jumlah percobaan, serta mampu mengidentifikasi pengaruh masing-masing komponen terhadap parameter respon yang diinginkan. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menggunakan metode ini dalam memberikan formula optimal dengan nilai *desirability* sebesar 0,964, di mana nilai yang semakin mendekati 1 menunjukkan potensi pencapaian kondisi optimal yang semakin tinggi.[10] Melalui metode ini, karakteristik optimal dari sediaan NLCs dapat dicapai secara ilmiah, terukur, dan dapat direplikasi.[19,20]

Penelitian ini memiliki *novelty* yaitu penggunaan madu kelulut sebagai agen antioksidan dalam sistem NLCs dengan CPO sebagai lipid cair, yang hingga saat ini belum pernah diteliti. Selain itu, penelitian ini menggabungkan kekayaan alam lokal Indonesia (madu kelulut dan CPO) dalam suatu formulasi nanopartikel berbasis lipid yang ditargetkan untuk aktivitas farmakologis tinggi. Penggunaan metode *D-Optimal Mixture Design* dalam formulasi NLCs madu kelulut berbasis CPO juga memberikan pendekatan inovatif dan presisi tinggi dalam proses pengembangan sediaan. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan sistem penghantaran obat dari bahan alam yang efektif, stabil, dan aplikatif.

I.2 Perumusan Masalah

Perumusan masalah dari penelitian ini yaitu:

1. Berapakah perbandingan komposisi fase lipid padat, lipid cair (CPO), dan surfaktan untuk memperoleh formula optimum pada *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) ekstrak madu kelulut menggunakan metode *D-Optimal Mixture Design*?
2. Bagaimana hasil karakteristik fisikokimia dari formula optimum *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) madu kelulut dengan CPO sebagai lipid cair?
3. Berapakah nilai IC_{50} dari formula optimum *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) ekstrak madu kelulut dengan CPO sebagai lipid cair menggunakan metode DPPH?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Memperoleh perbandingan komposisi fase lipid padat, lipid cair (CPO), dan surfaktan pada *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) ekstrak madu kelulut yang optimum dengan menggunakan metode *D-Optimal Mixture Design*.
2. Menganalisis hasil karakteristik fisikokimia dari formula optimum *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) madu kelulut dengan CPO sebagai lipid cair.
3. Menentukan nilai IC_{50} dari formula optimum *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) ekstrak madu kelulut dengan CPO sebagai lipid cair menggunakan metode DPPH.

I.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi semua pihak. Adapun manfaat penelitian ini dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Bagi Peneliti

   Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya dan dapat digunakan sebagai bahan referensi bagi peneliti terutama yang berkaitan dengan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) ekstrak madu kelulut dengan CPO sebagai lipid cair.

2. Bagi Institusi Pendidikan

   Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai rujukan ataupun bahan kajian kepada institusi pendidikan khususnya peserta didik untuk mengembangkan ilmu kefarmasian dalam bidang teknologi farmasi.

3. Bagi Masyarakat

   Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat mengenai pemanfaatan bahan lokal khususnya *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) ekstrak madu kelulut dengan CPO sebagai lipid cair.