



9 772686 250000
e-ISSN : 2686-2506



Design-expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi

Iyan Rifky Hidayat^{*1}, Ade Zuhrotur², Iyan Sopyan³

¹Program Studi Sarjana, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

³Departemen Formulasi dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jatinangor, 45363

*E-mail: iyan16001@mail.unpad.ac.id

(Submit 10/6/2020, Revisi 12/6/2020, Diterima 16/10/2020, Terbit 29/10/2020)

Abstrak

Salah satu tahap dalam pengembangan obat adalah formulasi untuk mendapatkan formula yang optimum. Dengan formula yang optimum maka kualitas sediaan baik dan memenuhi parameter-parameter baku. Tahap ini dilakukan melalui eksperimen laboratorium dan analisis hasil percobaan yang umumnya cukup memakan waktu. Untuk mengatasi hal tersebut dapat dilakukan pendekatan menggunakan piranti lunak dengan teknologi komputer yaitu *Design-Expert software* dalam membantu mendesain variasi formula pada preformulasi dan analisis hasil percobaan post formulasi. Tujuan dari review ini adalah muntuk mengetahui pemanfaatan *Design-Expert software* dalam penelitian formulasi dan optimasi. Metode penulisan kajian pustaka dilakukan dengan pencarian pada *Google scholar* dan *ScinceDirect* dengan kata kunci “*Formulation*” dan “*Design-Expert*” menghasilkan penemuan 63 artikel dan skrining dengan menerapkan kriteria inklusi yaitu artikel penelitian optimasi formulasi dengan rentang tahun terbit antara 2011 – April 2020 dan eksklusi berupa artikel berbentuk *review* artikel. Berdasarkan hasil kajian pustaka dapat disimpulkan bahwa *Design-Expert software* banyak digunakan dan bermanfaat dalam mengurangi waktu, dan biaya pengembangan formulasi.

Kata kunci: Formulasi, optimasi, *software*, *design expert*.

Pendahuluan

Formulasi dalam keilmuan farmasi artinya suatu kegiatan pembuatan sediaan yang berfokus pada perancangan komposisi bahan aktif maupun bahan tambahan dan telah melewati studi praformulasi. Dalam proses pengembangan obat baru, pada tahap formulasi secara konvensional yang dilakukan adalah menggunakan teknik mengubah satu variabel atau faktor pada satu waktu. Hal pertama yang dilakukan adalah studi mengenai pengaruh komposisi dan variabel proses pada bentuk sediaan, lalu mengubah satu faktor tunggal sekaligus menjaga konstanta. Namun, metode konvensional ini memiliki kekurangan yaitu tidak ekonomis, tidak dapat diprediksi, memakan waktu, dan tidak dapat menjelaskan hubungan yang terjadi.¹

Untuk mengatasi kekurangan-kekurangan dari proses formulasi secara konvensional maka dikembangkan sebuah pendekatan baru yaitu dengan *Experimental Design* atau desain eksperimental yang merupakan teknik optimasi. Pada proses formulasi sediaan perlu dilakukan optimasi untuk menentukan formula terbaik dengan menggunakan data hasil evaluasi dari sediaan yang dibuat. Optimasi dapat diartikan sebagai pendekatan untuk mendapatkan kombinasi terbaik dari suatu produk atau karakteristik proses dibawah kondisi tertentu. Dapat juga diartikan sebagai memilih elemen atau bahan terbaik dari beberapa pilihan yang tersedia¹. Data parameter-parameter evaluasi yang telah ditentukan diolah menggunakan berbagai macam metode. Pengolahan data dapat dilakukan lebih mudah menggunakan *software*. Data yang diolah adalah data prediksi dengan data yang dihasilkan setelah eksperimen. Salah satu *software* yang banyak digunakan adalah *Design-Expert*.² Penggunaan *Design-expert* selain untuk formulasi obat-obat konvensional seperti tablet, kapsul juga digunakan untuk formulasi *drug delivery system* seperti tablet lepas lambat, *targeted drug delivery* seperti liposom, etosom, dan nano partikel. Penggunaannya tidak hanya sebatas bidang kefarmasian, tapi lebih dari itu contohnya dalam penelitian komposisi optimal campuran minyak nabati sebagai bahan baku sintesis biodiesel proses optimasinya menggunakan *Design-Expert*.²

Formulasi yang dibantu menggunakan *Design-Expert* lebih menguntungkan dikarenakan dalam tahapan di dalamnya telah tersedia panduan yang memberikan arahan dan dapat dipilih sesuai tujuan *design of experiments* (DOE) atau desain eksperimental yang akan dilakukan. Sehingga perlu dilakukan kajian pustaka sejauh mana pemanfaatan *Design-Expert* dalam formulasi.

Metode

Penyusunan kajian pustaka dimulai pada 4 April 2020, pencarian menggunakan *Google scholar* dan *Scince Direct* dengan kata kunci “*Formulation*” dan “*Design-Expert*” menghasilkan penemuan 63 artikel dan artikel yang masuk ke dalam kriteria inklusi sebanyak 51 artikel. Kriteria inklusi yang digunakan pada kajian pustaka ini yaitu jurnal penelitian formulasi dan optimasi menggunakan *Design-Expert* software, jurnal diterbitkan antara tahun 2011 sampai dengan April 2020. Kriteria eksklusi dalam kajian pustaka ini adalah publikasi artikel berbentuk *review* dan artikel optimasi diluar bidang keilmuan farmasi.

Pembahasan

A. *Design-Expert Software* dalam optimasi Sediaan Farmasi

Design-Expert adalah *software* metode statistik yang diproduksi oleh *stateease*. *Software* ini pertama kali dirilis tahun 1996 digunakan untuk membantu melakukan desain eksperimental seperti menentukan formula optimum suatu sediaan. Selain optimasi, *software* ini juga dapat menginterpretasikan faktor-faktor dalam percobaan. Dalam *software* ini terbagi menjadi tiga pilihan arah penelitian tergantung dengan desain percobaan yang akan dilakukan. Terdapat pilihan *screening*, *characterization*, dan *optimization*.³

Screening membutuhkan paling sedikit *run* tetapi memberikan informasi paling sedikit. *Run* adalah banyaknya eksperimen yang harus dilakukan sesuai dengan desain eksperimental yang dipilih. *Screening* digunakan jika memiliki banyak faktor yang memungkinkan (> 6), tetapi tidak diketahui mana yang memiliki efek nyata. Identifikasi beberapa faktor penting menggunakan hanya dua level dari masing-masing faktor dan perkiraan efek utama (tidak ada interaksi). Memerlukan tindak lanjut dengan DOE ke-2 untuk memperkirakan interaksi dan persyaratan yang lebih jauh *Characterization* memerlukan lebih banyak *run* per faktor, tetapi memberikan lebih banyak informasi. Digunakan hanya dengan beberapa faktor (<10). Menentukan faktor mana yang memiliki pengaruh signifikan terhadap respons, termasuk interaksi di antaranya (cocok dengan model interaksi dua faktor). Perlu dipertimbangkan menambahkan titik tengah ke desain ini untuk mendeteksi interaksi non-linear jika telah mempersempit faktorfaktornya. Dengan adanya titik tengah, dapat digunakan untuk menemukan pengaturan faktor yang memaksimalkan atau meminimalkan respons jika tidak ada *curves/lengkungan* yang terdeteksi³.

Optimization membutuhkan paling banyak *run* per faktor, tetapi akan memberikan informasi terbanyak. Optimasi digunakan setelah mempersempit daftar faktor (<6) yang diketahui penting dan kemungkinan optimumnya ada di wilayah yang sedang diuji. Dapat digunakan untuk menemukan pengaturan faktor yang memaksimalkan atau meminimalkan respons³. Dari tiga pilihan *design of experiment* tersebut, masing-masing di dalamnya terdapat tiga metode yang dapat digunakan, yaitu:

1. Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Faktorial adalah jenis desain yang paling umum untuk perbaikan proses. Dalam penelitian, faktorial digunakan untuk mencari efek dari berbagai kondisi terhadap hasil dari penelitian dan juga digunakan untuk melihat interaksi didalamnya dikuantifikasi.⁴

Dalam desain faktorial terdapat faktor, level dan efek. Faktor diartikan sebagai besaran variabel independen yang akan mempengaruhi hasil *output* atau variabel dependen. Faktor dibedakan menjadi faktor kuantitatif (faktor yang bersifat numerikal. misal, konsentrasi 1%, 2%) dan kualitatif (factor non-numerikal. Misal, mutu/kualitas polimer). Level diartikan nilai atau tetapan untuk faktor. Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat faktor. Respon diartikan sifat atau hasil percobaan yang diamati dan dapat dikuantifikasi.⁴

2. Respon surface methodology (RSM)

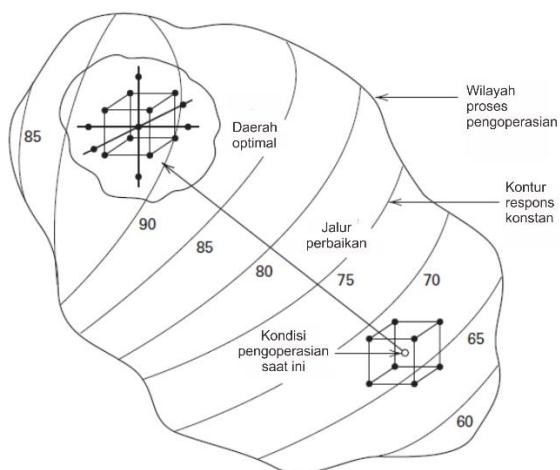
Respon surface methodology (RSM) merupakan metode yang diketahui juga dengan nama *Box-Wilson Methodology*. *Respon surface methodology* merupakan kumpulan teknik statistik dan matematika yang berguna untuk memodelkan dan menganalisis masalah-masalah dimana responnya dipengaruhi berbagai variable.⁵

Respon surface methodology menghubungkan sebuah respon atau variabel luaran (*output*) dengan data masukan (*input*) yang mempengaruhinya. Jika ditemukan suatu daerah dengan respon optimum, maka dibuat model untuk menghubungkan ke daerah tersebut sehingga analisis dapat dilakukan untuk mencapai daerah optimal. Dalam penggunaan RSM harus berurutan sesuai dengan prosedur. Ketika suatu kejadian fisik berada jauh dari titik optimum, maka model persamaan 1 digunakan. Proses optimasi dengan RSM dapat dilihat pada Gambar 1.⁵

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon \quad (\text{persamaan 1})$$

Persamaan 1 merupakan model regresi *linear multiple* dengan dua variabel bebas. Variabel bebas ini disebut dengan regresor atau variabel pemprediksi. β_0 merupakan nilai intersep yang tetap. β_1, β_2 merupakan koefisien regresi parsial dimana β_1 mengukur perubahan y setiap perubahan unit x_1 begitu pula β_2 mengukur perubahan y setiap perubahan unit x_2 . Model persamaan ini akan mendekatkan peneliti pada daerah optimum melalui jalur pengoptimasian. Setelah daerah optimum ditemukan maka model kedua atau persamaan 2 digunakan.⁵

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{11} x_1^2 + \beta_{22} x_2^2 + \beta_{12} x_1 x_2 + \varepsilon \quad (\text{persamaan 2})$$



Gambar 1. Proses optimasi dengan RSM (5)

Tahapan optimasi dilanjutkan dengan menganalisis permukaan respon untuk mendapatkan titik optimum. Analisis dilakukan dengan menggunakan permukaan respon yang cocok. Jika permukaan yang cocok merupakan perkiraan dari fungsi respon yang sesungguhnya maka analisis permukaan yang cocok ini akan sebanding dengan sistem yang sesungguhnya. Parameter modelnya dapat diperkirakan secara efektif jika desain eksperimental yang digunakan untuk mengumpulkan data menggunakan desain eksperimental yang tepat.⁵

Respon surface design atau desain permukaan respon merupakan desain untuk mencocokan permukaan respon. Pencocokan menggunakan desain yang berbeda untuk setiap modelnya. Dalam RSM terdapat dua desain yaitu:

a. *Central Composite Design (CCD)*

Central composite design dalam proses optimasi dilakukan untuk mengetahui perkiraan arah optimal karena dalam RSM optimasi dan lokasi optimal tidak diketahui. Selain itu pada CCD memiliki *rotatability* atau pada titik x yang berada pada jarak yang sama akan memiliki ($y(x)$) yang sama sehingga penting untuk dilakukan. Titik uji yang dalam CCD diambil berdasarkan nilai batas uji yang ditentukan untuk masing-masing faktor penelitian. Data respon yang diperoleh dimodelkan oleh model matematika yang sesuai. Dalam CCD terdapat beberapa model yaitu *mean*, *linier*, *quadratic*, *2 factor interaction (2FI)*, dan *cubic*. Kriteria pemilihan model respon sama seperti pada pemilihan model dalam *mixture design*. Penentuan titik optimum dilihat dari nilai *desirability* yang dihasilkan. *Desirability* menunjukkan seberapa terpenuhi atau mendekati oleh titik optimum. Nilai *desirability* mendekati 1 adalah nilai yang diharapkan. Titik optimum yang baik memiliki *desirability* yang tinggi atau mendekati 1.⁵

b. *Box-Bhenken Design (BBD)*

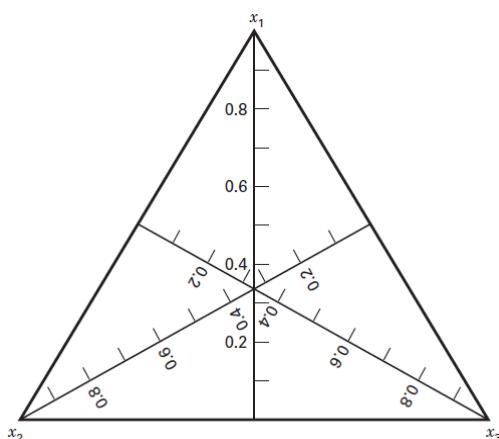
Box-Bhenken Design (BBD) digunakan untuk optimasi dengan tiga variabel independen. Perbedaan *Box-Bhenken Design (BBD)* dengan *Central Composite Design (CCD)* adalah pada rancangan *Box-Bhenken Design* percobaanya lebih efisien karena sedikit *run/unit* percobaan dibandingkan dengan *Central Composite Design*.⁶ Walaupun jumlah run yang lebih sedikit tetapi *Box-Bhenken* mampu memprediksi nilai optimum baik linier maupun kuadratik dengan baik.⁷

3. *Mixture*

Mixture digunakan untuk komponen dalam formulasi yang berubah secara proporsional satu sama lain. Persentase setiap variabel harus selalu bertambah hingga mendapatkan nilai total tetap. Bahkan jika ada komponen variabel dalam jumlah yang sangat kecil, tetap dapat digunakan karena metode ini menunjukkan respons yang sangat sensitif terhadap bahan-bahan tersebut. Contoh: Ilmuwan makanan bereksperimen pada campuran buah yang terdiri dari jus semangka, nanas dan jeruk, dan air. Respons tergantung pada proporsi berbagai buah, bukan jumlah total campuran. Jika jumlah setiap bahan digandakan, rasanya tetap sama.⁵

Nilai faktor dalam *mixture design* memiliki proporsi antara 0 dan 1. Salah satu metode dalam *mixture design* adalah *simplex lattice design (SLD)*. *Simplex lattice design* adalah metode optimasi yang digunakan untuk menentukan formula optimum suatu campuran bahan dengan proporsi jumlah total suatu bahan yang berbeda harus 1 (100%). Bahan atau faktor yang digunakan dalam optimasi adalah minimal terdiri dari dua bahan yang berbeda. Faktor dalam *mixture design* akan menetukan ruang desain atau daerah uji.⁵

Daerah uji pada setiap faktor dibatasi sesuai batasan banyaknya bahan yang bisa digunakan pada setiap faktornya. Batas yang digunakan adalah batas minimal dan batas maksimal pada setiap faktor. Berdasar daerah uji tersebut, software akan menetukan titik uji pada formula. Software akan menggunakan *the verticles, the edge centers, the overall centroid*, dan *the checkruns* sebagai titik ujinya. Dalam penentuan titik ini pada beberapa titik akan mengalami pengulangan atau *replicated* untuk mendapatkan nilai *pure error*. Selanjutnya, respon yang didapatkan akan digambarkan oleh *contour plot* atau plot kontur. Dengan adanya plot kontur, titik optium dapat dicapai dengan presisi.⁵



Gambar 2. Daerah uji *mixture design* dengan tiga faktor⁵

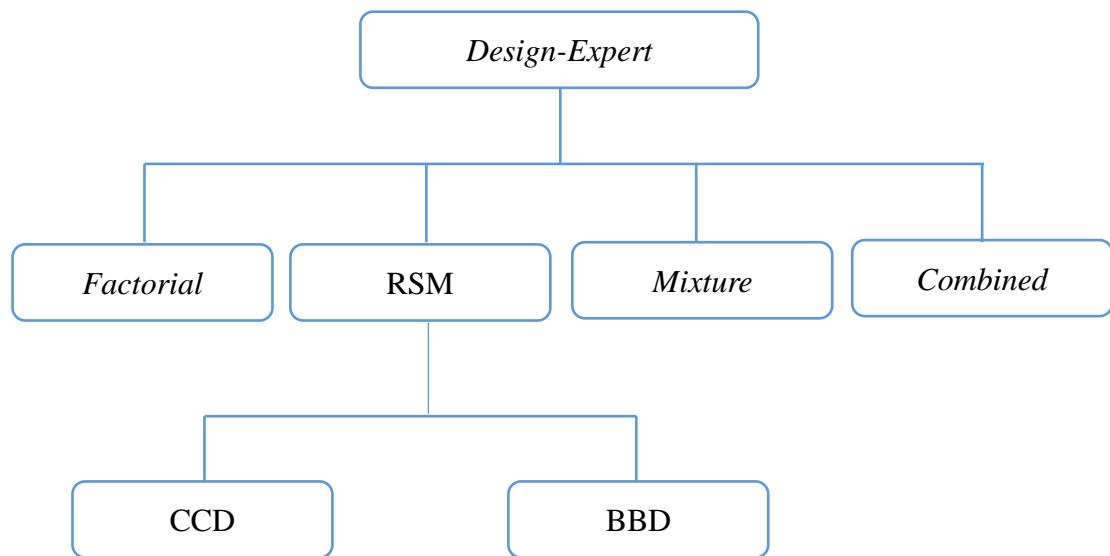
Pemodelan data dilakukan menggunakan model matematika, untuk *mixture design* terdapat empat model matematika yaitu *linear, quadratic, cubic, special cubic*. Model dipilih berdasarkan beberapa kriteria yaitu signifikansi model, signifikansi *lack of fit, adjusted r-square*, dan *predicted r-square* pada saat analisis ANOVA. Model dipilih apabila memiliki probabilitas model dan probabilitas *lack of fit* kurang dari nilai α (5%) yang berarti model tersebut berpengaruh secara signifikan terhadap respon pada tahap signifikansi 5%.⁵

Mixture Design dapat memberikan formula optimal dengan menggunakan data respon dari parameter-parameter masing-masing sediaan. Dari berbagai variasi formula campuran, formula optimum merupakan formula memiliki hasil evaluasi berada dalam rentang batas dalam setiap parameter. Lalu dilihat menggunakan derajat *desirability*, formula yang memiliki derajat *desirability* mendekati 1 merupakan formula terbaik/optimum.

Dari artikel dalam penelitian Damayanti et al.,⁸ sediaan memiliki hasil optimal dengan tingkat *desirability* mendekati 1. Hasil tersebut menunjukkan *Mixture Design* dapat digunakan untuk optimasi formula dengan taraf kepercayaan yang tinggi.

4. Combined

Combined atau kombinasi adalah *design of experiment* (DOE) kombinasi antara *factorial*, RSM dengan *mixture*. Digunakan untuk mempelajari variabel-variabel antara variabel komposisi campuran dan variabel proses dalam satu DOE.³



Gambar 3. Bagan Metode dalam *Design-Expert*³

B. Penggunaan *Design-Expert* dalam formulasi sediaan *Liquid*, *Semi solid*, dan *Solid*

Menurut Peraturan Pemerintah RI No. 51 tahun 2009, sediaan farmasi dibagi menjadi 3 berdasarkan konsistensinya, yaitu cair atau *liquid*, semi padat atau *semi solid* dan padat atau *solid*. Sediaan *liquid* adalah sediaan dengan wujud cair yang mengandung satu atau lebih zat aktif terlarut atau terdispersi homogen didalamnya. Sediaan *semi solid* adalah sediaan yang mampu kemampuan untuk melekat pada permukaan tempat pemakaian dalam waktu yang cukup lama.

Sediaan solid adalah sediaan berbentuk padat, kering, dan mengandung satu atau lebih zat aktif yang tercampur homogen. Setiap sediaan farmasi memiliki standar baku yang dipersyaratkan untuk mendapatkan formula optimal sediaan. Untuk menentukan formula optimal diperlukan studi formulasi dan eksperimental dalam laboratorium. Dalam studi formulasi terbaru, tahap eksperimental dapat dipermudah dengan bantuan *software* untuk mendapatkan formula optimal. *Software* yang dapat digunakan adalah *Design-Expert Software*. Berikut merupakan artikel penelitian yang berhasil mendapatkan formula optimal menggunakan *Design-Expert Software*. Yang dicantumkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Sediaan *Liquid*, *Semi Solid*, dan *Solid* yang Dioptimasi dengan *Design-Expert*

No	Zat aktif	Sediaan	Metode	Variabel optimasi		Pustaka
				Variabel independent	Variabel dependen	
1	Fraksi Bunga Kembang Sepatu (<i>Hibiscus rosa-sinensis L.</i>)	Sirup	Mixture design	Gliserin, larutan sorbitol, dan carboxy methyl cellulose (CMC-Na)	Viskositas	(9)
2	Siprofloxacin	Suspensi	Factorial design	Carbopol 934 dan Pulvis gummi arabici (PGA)	Viskositas, volume sedimentasi, dan redispersibilitas	(10)
3	Ibuprofen	Gel	Mixture design	Propilen Glikol dan Etanol	pH, viskositas, dan penyebaran gel	(11)
4	Oksibenzon dan Titanium Dioksida	Krim	Mixture design	Trietanolamin (TEA) stearat dan setil alcohol	Viskositas, daya sebar, dan daya lekat	(12)
5	Ekstrak Pacing (<i>Costus speciosus</i>)	Tablet	Mixture design	Avicel PH 200 dan Amylum	Friabilitas dan waktu hancur	(8)
6	Levocetirizine hydrochloride dan ambroxol hydrochloride	Tablet sublingual	Central composite design	Sodium starch glycolate (SSG) dan Camphor	Waktu hancur dan rasio penyerapan air	(13)
7	Montelukast sodium	Orally disintegrating tablets (ODT)	Response surface methodology	Crospovidone dan sodium bicarbonate	Friabilitas dan waktu hancur	(14)
8	Ketoprofen	Tablet salut	3 ² factorial design	Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) K4M dan SSG	Lag time dan Persentase pelepasan obat.	(15)

Tabel 1. Sediaan *Liquid*, *Semi Solid*, dan *Solid* yang Dioptimasi dengan *Design-Expert* (lanjutan)

No	Zat aktif	Sediaan	Metode	Variabel optimasi		Pustaka
				Variabel independent	Variabel dependen	
9	Aceclofenac	Tablet	Respon Surface Methodology	Avicel PH 102, Magnesium Stearate, dan AcDiSol	Variasi berat, kerapuhan, disintegrasi dan disolusi.	(16)
10	Ekstrak daun Ivy (Hedera helix)	Tablet	Respon Surface Methodology	HPMC K4M, HPMC K15 M, HPMC K100 M, Peroxidase (PEO) 301, PEO 303, xanthan gum, arabic gum, dan alginate	Disolusi	(17)
11	Diclofenac	Buccal tablets	Factorial design	Karbopol dan Chitosan	Waktu disintegrasi, kapasitas pembengkakan, disolusi, gaya detasemen puncak dan permeabilitas	(18)
12	Repaglinide	Floating tablets	Factorial (three full level factorial design)	Okra gum (OG), HPMC K15M, Xanthan gum	Floating lag time dan swelling index	(19)
13	Losartan Potassium	Tablet lepas lambat	Response Surface Methodology	HPMC K4M, etil selulosa, dan natrium karboksi metil selulosa	Persentase pelepasan obat	(20)
14	Risperidone	Tablet sublingual	Factorial design	SSG dan selulosa mikrokristalin	Waktu hancur dan Persentase pelepasan obat	(21)
15	Ekstrak Herba Pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dan Herba sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>)	Granul	Factorial design	Avicel PH 101 dan Polyvinyl pyrrolidone (PVP) K-30	Kecepatan alir, daya serap, kelembaban dan indeks pengetapan	(22)

Artikel penelitian optimasi sediaan farmasi konvensional seperti tablet, sirup, krim, gel, tidak banyak ditemukan dikarenakan arah pengembangan obat baru lebih memilih *drug delivery* untuk menghindri kekurangan-kekurangan yang terjadi pada sediaan konvensional. Namun demikian, ditemukan beberapa artikel pengembangan obat konvensional yang diabantu oleh *Design-Expert software*. Dalam penelitian Na et al,¹⁷ *Design-Expert software* digunakan untuk menentukan formula optimal. Metode yang digunakan yaitu RSM dikarenakan variabel independen yang digunakan cukup banyak. Variabel tersebut adalah polimer HPMC K4M, HPMC K15 M, HPMC K100 M, Peroxidase (PEO) 301, PEO 303, xanthan gum, *arabic gum*, dan alginate. Menggunakan metode RSM dapat diketahui variabel yang memiliki pengaruh signifikan untuk mendapatkan formula optimal, sehingga didapatkan tablet yang memiliki kualitas sesuai standar baku yang dinilai yaitu dari disolusi tablet yang dihasilkan.

Penelitian Murrukhmihadi,⁹ dan Damayanti,⁸ optimasi formula dilakukan dengan menggunakan metode *Mixture design*. Optimasi formula dengan menggunakan metode *mixture design* memiliki keuntungan jumlah *run* formula lebih sedikit dibandingkan dengan *factorial* maupun RSM. Jumlah *run* lebih sedikit artinya waktu yang dibutuhkan lebih sedikit untuk eksperimen dalam laboratorium sehingga lebih efisien waktu maupun bahan. Metode ini cocok digunakan untuk penelitian skripsi dan desertasi yang memiliki waktu terbatas.

Dalam Tabel 1 terdapat penelitian optimasi formulasi dengan zat aktif bahan alam. Formulasi menggunakan zat aktif bahan alam memerlukan pemilihan perhitungan komposisi yang tepat. Hal ini dikarenakan zat aktif bahan alam memiliki karakteristik yang berbeda, seperti higroskopis yang akan mempengaruhi kestabilan sediaan. Penelitian Na et al,¹⁷ berhasil mendapatkan formula optimal tablet dengan *persen error* sebesar 0.36. Nilai tersebut membuktikan pemilihan metode RSM sudah tepat untuk foemulasi dengan variabel independen berupa HPMC K4M, HPMC K15 M, HPMC K100 M, Peroxidase (PEO) 301, PEO 303, xanthan gum, *arabic gum*, dan alginate. RSM untuk menemukan formula optimum dan untuk mengetahui interaksi antar faktor yaitu variabel independen. Interaksi pada setiap variabel digunakan untuk memprediksi formula optimum dengan menggunakan perhitungan matematika dalam *software*. Selanjutnya dilakukan eksperimen dalam laboratorium (*wet lab*). Variabel independen akan mempengaruhi hasil pada variabel dependen. Nilai dari variabel dependen yang digunakan untuk mendapatkan formula optimal dan dibandingkan hasil eksperimen sesungguhnya dengan hasil prediksi *software* dan digunakan untuk menghitung *persen error*.

C. Penggunaan *Design-Expert* dalam formulasi *Drug Delivery System*

Penggunaan *Design-Expert software* tidak terbatas pada formulasi sediaan kovensional seperti tablet, sirup, emulsi. Telah banyak penelitian mengenai pengembangan obat-abatan *drug delivery system* dengan dibantu oleh *Design-Expert software*. *Drug delivery system* adalah formulasi obat atau alat ke dalam tubuh dengan meningkatkan efektivitas dan keamanan obat dengan mengontrol laju, waktu, dan tempat lepas obat di dalam tubuh.²³

Drug delivery system dalam kajian pustaka ini meliputi *Transdermal Delivery* (TDDs), *Gel In Situ*, *Ocular Insert*, dan *Self-nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDs). *Transdermal Delivery* (TDDs) merupakan pengembangan penghantaran obat untuk menghindari *first pass effect* dan *side effect* atau efek samping yang terjadi pada obat konvensional rute oral.²⁴ *Gel In Situ* merupakan sistem gel yang diaplikasikan dalam bentuk cairan, lalu akan berubah menjadi gel di tempat pengaplikasian.²⁵ *Ocular Insert* adalah sediaan yang disisipkan ke belakang kelopak mata atau ke atas mata dengan bentuk solid maupun semi solid. Sediaan ini merupakan sediaan steril yang memiliki efek topikal atau sistemik.²⁶ *Self-nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDs) merupakan sediaan farmasi berbasis minyak. Sediaan ini merupakan campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk emulsi ketika terjadi kontak dengan asam lambung.²⁷

Tabel 2. *Drug Delivery System* yang Dioptimasi dengan *Design-Expert*

No	Zat aktif	Sediaan	Metode	Variabel optimasi		Pustaka
				Variabel independen	Variabel dependen	
1	Buprenorphine	Transderma I Delivery	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Asam levulinic (LEV), lauryl alkohol (LA), dan Tween 80 (T)	Permeasi kulit, nilai tack, dan kekuatan kulit.	(28)
2	Avanafil (AVA)	Transderma I Delivery	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Fosfolipid, etanol, terpene, dan tipe terpene	Ukuran vesikel dan efisiensi penjeratan AVA	(29)
3	Insulin	Transderma I Delivery	Factorial design	Rasio lipid, rasio lipid dan surfaktan, rasio surfaktan	Aliran penyerapan (permeation flux)	(30)
4	Rivastigmine	Transderma I Delivery	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Trasio lipid padat dan cair, rasio surfaktan dan siklus High Pressure Homogenization (HPH)	Ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), potensi zeta (ZP) dan Efisiensi enkapsulasi (EE)	(31)
5	Paeonol	Transderma I Delivery	Central composite design	Etanol, kolesterol (CHO) dan kedelai fosfatidilkolin (SPC)	EE, ukuran vesikel (VS), ZP dan PDI	(32)
6	Ibuprofen	Transderma I Delivery	Mixture design	Perekat silikon BIO-PSA 7-4302, perekat polyacrylic DuroTak 387-2287, oleylalcohol dan ibuprofen	Kelekanan, adhesi geser, pembentukan kristal, ukuran tetesan dan ukuran tetesan rata-rata	(33)

Table 2. *Drug Delivery System* yang Dioptimasi dengan *Design-Expert* (lanjutan)

No	Zat aktif	Sediaan	Metode	Variabel optimasi		Pustaka
				Variabel independen	Variabel dependen	
7	Anti-rheumatic dexibuprofen	Transdermal Delivery	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Matriks Polimer, Plasticizer, di-N-butyl phthalate, dan minyak Almond.	Fluks keadaan stabil (fluks steady state), Lag time, Koefisien permeabilitas (kp)	(34)
8	Ketoprofen	Transdermal Delivery	Simplex lattice design	Fase minyak, fase pengemulsi dan fase air	VS, EE, fluks transdermal	(35)
9	Ketorolac tromethamine	Transdermal Delivery	Central composite design	Karbopol 940 dan polyethylene glycol (PEG) 400	% Permeasi obat kumulatif	(36)
10	Olmesartan medoxomil	Transdermal Delivery	Box-Behnken design	Fosfolipid, etanol, dan b-sitronelena,	VS, EE, fluks transdermal	(37)
11	Rosuvastatin-Ellagic Acid	Gel In Situ	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Lesitin, Tween 80, dan d-tokoferol polietilen glikol suksinat (TPGS)	Ukuran partikel, penjeratan, dan stabilitas.	(25)
12	Fluconazole-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex	Gel In Situ	Factorial design	Eudragit dan polimer	Ukuran partikel, potensial zeta dan EE %.	(38)
13	Midazolam hydrochloride	Gel In Situ	Factorial design	Gellan gum dan karbopol 934	Viskositas kondisi non-fisiologis, Viskositas kondisi fisiologis.	(39)
14	Ciprofloxacin	Gel In Situ	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Phyantriol, Lutrol, dan pH media hidrasi.	Ukuran partikel, enkapsulasi, dan fluks steady state.	(40)

Table 2. *Drug Delivery System* yang Dioptimasi dengan *Design-Expert* (lanjutan)

No	Zat aktif	Sediaan	Metode	Variabel optimasi		Pustaka
				Variabel independen	Variabel dependen	
15	Bimatoprost solid lipid nanoparticles	Gel Situ	In Factorial design	Glyceryl monostearate (GMS) dan Tween 80	Ukuran partikel, PDI, ZP dan EE	(41)
16	Lorazepam	Gel Situ	In Factorial design	Minyak dan gellan gum.	Pelepasan obat dan viskositas	(42)
17	Alendronate	Gel Situ	In Factorial design	Polimer PF-127 dan polimer PF-68.	Temperatur gelasi, waktu gelasi, uji jarum suntik, persen pelepasan obat kumulatif	(43)
18	Ropinirole	Gel Situ	In Factorial design	Polimer PF 127 dan HPMC K4M.	Persentase pelepasan obat, suhu gelasi dan kekuatan mukoadhesif	(44)
19	Sumatriptan succinate	Gel Situ	In Factorial design	Gellan gum dan polyethylene glycol (PEG) 400	Viskositas, kekuatan mukoadhesif, persen pelepasan obat kumulatif	(45)
20	Moxifloxacin hydrochloride	Gel Situ	In Factorial design	Polimer PF68 dan Gelrite	Suhu gelasi, kekuatan gel, gaya bioadhesi, viskositas dan pelepasan obat	(46)
21	Brimonidine tartrate	Ocular Insert	Response surface methodology	Cellulose acetate butyrate (CAB) dan PEG-600	Pelepasan obat, konstanta laju orde pertama dan t50%	(47)
22	Besifloxacin hydrochloride	Ocular Insert	Factorial design	Rasio lipid dan rasio obat terhadap lipid	EE, pemuatan obat dan ukuran partikel	(48)

Table 2. *Drug Delivery System* yang Dioptimasi dengan *Design-Expert* (lanjutan)

No	Zat aktif	Sediaan	Metode	Variabel optimasi		Pustaka
				Variabel independen	Variabel dependen	
23	Dorzolamide hydrochloride	Ocular Insert	Factorial design	Poloxamer 407 dan PG	Persentase pelepasan obat kumulatif, ketebalan dan daya tahan lipatan	(49)
24	Olopatadine HCl	Ocular Insert	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Gellan gum, karbopol 934P dan benzodode ceniun bromide.	Viskositas maksimum, kekuatan mukoadhesif, koefisien permeabilitas dan pelepasan obat	(50)
25	Terconazole	Ocular Insert	Factorial design	Cremophor EL, Cremophor RH 40	EE, ukuran partikel, PDI, dan ZP.	(51)
26	Fluconazole	Ocular Insert	Box-Behnken Design	Chitosan, NaTPP	EE, dan diameter partikel rata-rata	(52)
27	Clonidine hydrochloride	Ocular Insert	Factorial design	Clonidine Hydrochloride gel, Poloxamer 407 dan HPMC K15M	Suhu gelasasi, kandungan obat, kekuatan bioadhesif, viskositas.	(53)
28	Garcinia Mangostana L.	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Simplex Lattice Design	Virgin coconut oil (VCO), Tween 80, PEG 400	Transmisi dan pH	(54)
29	Anti-inflammatory Agent Pentagamavuno n-0	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Simplex Lattice Design	Asam oleat, Tween 20, labrasol, dan PEG 400	Ukuran globul, konsentrasi PGV-0 dan kelarutan PGV-0	(55)

Table 2. *Drug Delivery System* yang Dioptimasi dengan *Design-Expert* (lanjutan)

No	Zat aktif	Sediaan	Metode	Variabel optimasi		Pustaka
				Variabel independen	Variabel dependen	
30	Polypeptide-k	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Oleoyl polyoxyl-6 glycerides, Tween 80, dan diethylene glycol monoethyl ether	Ukuran globul, PDI, % pemuatan obat dan ZP	(56)
31	Bioflavonoid hesperetin	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Central composite Design	Linseed oil, Tween-80, dan Carbitol	Ukuran globul dan % efisiensi enkapsulasi	(57)
32	Gemfibrozil	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)	Cremophor, Capmul MCM-C8 dan minyak atsiri lemon: tetesan rata-Permata (1: rata, dan PDI 1)	Karakterisasi visual, kekeruhan, ukuran atsiri lemon: tetesan rata-Permata (1: rata, dan PDI 1)	(58)
33	Atazanavir	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Central composite design	Jumlah lipid dan surfaktan.	Ukuran globul dan % efisiensi disolusi	(59)
34	Flurbiprofen	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Box-Behnken Design	Capryol PGMC, Tween 20, dan Transcutol HP.	Ukuran tetesan, kelarutan kesetimbangan, dan persentase kumulatif pelepasan obat	(60)
35	Embelin	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Box-Behnken design	Capryol 90, Acrysol EL 135 dan PEG 400	Waktu pengemulsi, ukuran globul dan persentase pelepasan obat	(61)

Table 2. *Drug Delivery System* yang Dioptimasi dengan *Design-Expert* (lanjutan)

No	Zat aktif	Sediaan	Metode	Variabel optimasi		Pustaka
				Variabel independen	Variabel dependen	
36	Glipizide	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Central composite design	Captex 355, Solutol HS15, dan Imwitor 988.	Ukuran tetesan, kekeruhan, dan persentase pelepasan obat	(62)
37	Eurosemide	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs)	Simplex Lattice Design	Capryol-90, polysorbate-80, dan PEG-400	Waktu emulsifikasi, kandungan obat dan viskositas	(63)

Artikel penelitian *drug delivery system* lebih banyak didapatkan dibandingkan dengan formulasi obat konvensional. Hal ini menunjukkan *trend* penelitian pengembangan obat baru lebih banyak ke arah pembuatan *drug delivery system*. Tujuan pengembangan sediaan ini tidak lain untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan obat dengan mengontrol laju, waktu, dan tempat lepas obat di dalam tubuh.²³ Dalam Tabel 2 terdapat sediaan *Transdermal Delivery* (TDDs), *Gel In Situ*, *Ocular Insert*, dan *Self-nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDs).

Transdermal Delivery (TDDs) merupakan rute sedian dan bentuk sediaan pada umumnya adalah *patch*. Dalam optimasi sediaan rute transdermal/*patch* yang menjadi poin penting dalam optimasinya adalah komposisi dari polimer dalam sistem matriks. Polimer dalam matriks tersebut berfungsi untuk mengontrol pelepasan zat aktif. Selain optimasi untuk mendapatkan komposisi polimer yang tepat, dalam artikel Taghizadeh et al.,²⁸ dilakukan penelitian berupa pemilihan enhancer yang tepat untuk ditambahkan ke dalam formula. Enhancer berfungsi untuk meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit.

Gel In Situ merupakan pengembangan dari sediaan cair untuk mendapatkan waktu kontak yang lebih lama pada saat diaplikasikan. Bentuk sediaan cair memudahkan saat penggunaan dan akan berubah menjadi gel saat terjadi kontak. Perubahan dari bentuk cair ke bentuk gel dipengaruhi oleh perubahan suhu dan pH cairan saat kontak dengan bagian tubuh. Penelitian terbaru mengenai formulasi gel *in situ* dalam artikel Hosny et al.,²⁵ digunakan untuk pengobatan kanker, pada umunya gel *in situ* digunakan untuk rute *ocular insert*. *Ocular insert* merupakan rute pemberian obat. Perbedaan rute *ocular insert* dengan rute pemberian lain adalah *ocular insert* memiliki persyaratan berupa sediaan jadi harus dalam keadaan steril. Contoh sediaan *ocular insert* selain gel *in situ* yaitu *Soluble Ocular Drug Insert* (SODI). Sediaan ini berbentuk oval dan akan berubah menjadi cairan setelah 60 menit pemakaian⁴⁹.

Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDs) memiliki cara kerja yang mirip dengan gel in situ, yaitu sediaan akan berubah ketika terjadi kontak, Pada SNEDDs sedian akan berubah menjadi emulsi ketika terjadi kontak dengan asam lambung. Basis sediaan ini adalah minyak, maka dari itu cocok untuk zat aktif yang memiliki kelarutan yang buruk dalam air, contohnya adalah *Garcinia Mangostana L.*⁵⁴

Komposisi antara surfaktan dengan minyak sangat mempengaruhi karakter dari sediaan tersebut dan hasilnya bisa dilihat dari nilai pada variabel dependen. Dari 10 artikel penelitian tentang SNEDDs, yang menjadi variabel independen adalah minyak dan surfaktan, beberapa dengan tambahan ko-surfaktan, yang membedakan variabel independen 10 artikel tersebut adalah jenis dari minyak dan surfaktan.

Persentase *prediction error*

Persentase *prediction error* merupakan nilai untuk mengukur kesalahan prediksi suatu metode analisis. Dalam review ini tidak semua jurnal mencantumkan nilai *prediction error*. Nilai *prediction error* yang dapat diterima adalah < 4 %. Seperti dalam penelitian Choudhury *et al.*,¹³ nilai *prediction error* variabel dependen berada di rentang 2-3,5 % yang artinya masih memenuhi syarat bahwa metode tersebut adalah metode yang tepat untuk melakukan analisa terhadap penelitian yang dilakukan.

Kesimpulan

Dapat disimpulkan bahwa *Design-Expert software* bermanfaat dalam formulasi untuk mempermudah formulator menentukan formula optimal. Software dapat digunakan untuk mengevaluasi pengaruh variabel formulasi masing-masing sediaan dengan metode yang berbeda-beda. *Design of experiment* menggunakan *Design-Expert* memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelebihan DOE dengan *Design-Expert* adalah dapat mengurangi waktu pengembangan formulasi dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi dibuktikan dengan dengan derajat *desirability* dan persentase *prediction error*. Kekurangan DOE dengan *Design-Expert* adalah ketergantungan pada software sebagai alat optimasi yang menghasilkan nilai *prediction error* kurang dari 4%.

Daftar Pustaka

1. Singh BS, Kapil R, Ahuja N. Systematic optimisation of drug delivery systems: an insight. *Pharm Rev.* 2008;7:146–186.
2. Ramadhani RA, Riyadi DHS, Triwibowo B, Kusumaningtyas RD. Review Pemanfaatan Design Expert untuk Optimasi Komposisi Campuran Minyak Nabati sebagai Bahan Baku Sintesis Biodiesel. *J Tek Kim Dan Lingkung.* 2017 Oct 11;1(1):11.
3. Carriere J, Vaughn N, Kraber J, Sobczyk P, Bronikowski P, Mazur JM, et al. *Design-Expert.* 1300 Godward Street Northeast, Suite 6400 Minneapolis, MN 55413: Stat-ease, Inc.; 2019.
4. Bolton S, Bon C. *Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications.* 4th ed., rev.expanded. New York: M. Dekker; 2004. 755 p. (Drugs and the pharmaceutical sciences).

5. Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. 9th Edition. 2017.
6. Purwanti EP, Pilarian F. S - 11 OPTIMASI PARAMETER PROSES PEMOTONGAN STAINLESS STEEL SUS 304 UNTUK KEKASARAN PERMUKAAN DENGAN METODE RESPONSE SURFACE. 2013;16.
7. Perincek O, Colak M. Use of Experimental Box-Behnken Design for the Estimation of Interactions Between Harmonic Currents Produced by Single Phase Loads. Int J Eng Res Appl. 2013;3(2):8.
8. Damayanti D, Sari IP, Sulaiman TNS, Bestari AN, Setiawan IM. The Formulation of Pacing (*Costus speciosus*) Extract Tablet by Using Avicel®Ph 200 As Filler-Binder and Amylum As Disintegration Agent. Indones J Pharm. 2018 Jan 2;29(1):29.
9. Murrukmihadi. In Optimasi Formula Sediaan Sirup Mukolitik Vitro Fraksi Terstandar Bunga Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis L.*). Dr Diss. 2012;
10. Sainah S. Optimasi Formula Suspensi Siprofloksasin dengan Kombinasi Pulvis Gummi Arabici (Pga) dan Carbopol 934 Menggunakan Metode Desain Faktorial [PhD Thesis]. Tanjungpura University; 2013.
11. Qisti BWK, Nurahmanto D, Rosyidi VA. Optimasi Propilen Glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen dalam Sediaan Gel dengan Metode Simplex Lattice Design. 2018;6(1):7.
12. Elcistia R, Zulkarnain AK. Optimasi Formula Sediaan Krim o/w Kombinasi Oksibenzon dan Titanium Dioksida Serta Uji Aktivitas Tabir Suryanya Secara In Vivo. Maj Farm. 2019 Jan 14;14(2):63.
13. Choudhury P, Deb P, Dash S. FORMULATION AND STATISTICAL OPTIMIZATION OF BILAYER SUBLINGUAL TABLETS OF LEVOCETIRIZINE HYDROCHLORIDE AND AMBROXOL HYDROCHLORIDE. Asian J Pharm Clin Res. 2016 Sep 1;9(5):228.
14. Usman S, Ejaz RR, Safdar KA. Formulation development and optimization of orally disintegrating tablets of montelukast sodium by Design- Expert. Trop J Pharm Res. 2018 Oct 3;17(9):1701.
15. Khadabadi DSS, Chishti NH, Khan FM, Tadvee AA. FORMULATION AND EVALUATION OF PRESS COATED TABLET OF KETOPROFEN – A CHRONOTHERAPEUTIC APPROACH. 2013;5:8.
16. Bushra R, Shoaib MH, Ali H, Zafar F, Naeem MI, Aslam N, et al. Formulation Design and Optimization of Aceclofenac Tablets (100 mg) Using Central Composite Design with Response Surface Methodology. 2014;11.
17. Na Y-G, Jeon S-H, Byeon J-J, Kim M-K, Lee H-K, Cho C-W. Application of statistical design on the early development of sustained-release tablet containing ivy leaf extract. J Drug Deliv Sci Technol. 2019 Dec;54:101319.
18. Esim O, Savaser A, Ozkan CK, Bayrak Z, Tas C, Ozkan Y. Effect of polymer type on characteristics of buccal tablets using factorial design. Saudi Pharm J. 2018 Jan;26(1):53–63.
19. Naveen NR, Gopinath C, Rao DS. Design expert supported mathematical optimization of repaglinide gastroretentive floating tablets: In vitro and in vivo evaluation. Future J Pharm Sci. 2017 Dec;3(2):140–7.
20. Reddy Y, Chetty C, Kumar K, Dachinamoorthi D. Formulation and Optimization of Extended Release Matrix Tablets of Losartan Potassium Using Response Surface Methodology (RSM). J Pharm Res Int. 2017 Jan 10;19(5):1–12.

21. Sarkhejiya NA, Khachar KK, Patel VP. Formulation Development and Evaluation of Sublingual Tablet of Risperidone. 2013;7.
22. Widiastuti L. Formulasi Granul Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dan Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees) [PhD Thesis]. Universitas Gadjah Mada; 2013.
23. Putra IMWA, Mustika IG. Potensi Zat Aktif Antikanker Solasodin Terenkapsulasi Pada Zeolit Klinoptilolit Sebagai Sistem Pengantar Obat (Drug Delivery System). Cakra Kim Indones E-J Appl Chem. 2016 Oktober;4(2):1–10.
24. Mehdizadeh A, Ghahremani MH, Rouini MR, Toliyat T. Effects of pressure sensitive adhesives and chemical permeation enhancers on the permeability of fentanyl through excised rat skin. Acta Pharm. 2006;11
25. Hosny KM, Rizg WY, Khallaf RA. Preparation and Optimization of In Situ Gel Loaded with Rosuvastatin-Ellagic Acid Nanotransfersomes to Enhance the Anti-Proliferative Activity. Pharmaceutics. 2020 Mar 13;12(3):263.
26. Kumar S, Nagori BP, Issarani R, Ahuja M. Ocular Insert: Dosage Form for Sustain Ophthalmic Drug Delivery. 2012;1:13.
27. Sun M, Han J, Guo X, Li Z, Yang J, Zhang Y, et al. Design, preparation and in vitro evaluation of paclitaxel-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system. Asian J Pharm Sci. 2011;8.
28. Taghizadeh SM, Moghimi-Ardakani A, Mohamadnia F. A statistical experimental design approach to evaluate the influence of various penetration enhancers on transdermal drug delivery of buprenorphine. J Adv Res. 2015 Mar;6(2):155–62.
29. Ahmed OAA, Badr-Eldin SM. Development of an optimized avanafil-loaded invasomal transdermal film: Ex vivo skin permeation and in vivo evaluation. Int J Pharm. 2019 Oct;570:118657.
30. Malakar J, Sen SO, Nayak AK, Sen KK. Formulation, optimization and evaluation of transferosomal gel for transdermal insulin delivery. Saudi Pharm J. 2012 Oct;20(4):355–63.
31. Chauhan MK, Sharma PK. Optimization and characterization of rivastigmine nanolipid carrier loaded transdermal patches for the treatment of dementia. Chem Phys Lipids. 2019 Nov;224:104794.
32. Ma H, Guo D, Fan Y, Wang J, Cheng J, Zhang X. Paeonol-Loaded Ethosomes as Transdermal Delivery Carriers: Design, Preparation and Evaluation. Molecules. 2018 Jul 17;23(7):1756.
33. Michaelis M, Leopold CS. Mixture design approach for early stage formulation development of a transdermal delivery system. Drug Dev Ind Pharm. 2015 Sep 2;41(9):1532–40.
34. Akhlaq M, Arshad MS, Mudassir AM, Hussain A, Kucuk I, Haj-Ahmad R, et al. Formulation and evaluation of anti-rheumatic dexibuprofen transdermal patches: a quality-by-design approach. J Drug Target. 2016 Aug 8;24(7):603–12.
35. Duangjit S, Mehr LM, Kumpugdee-Vollrath M, Ngawhirunpat T. Role of Simplex Lattice Statistical Design in the Formulation and Optimization of Microemulsions for Transdermal Delivery. Biol Pharm Bull. 2014;37(12):1948–57.
36. Nanda DS, Saroha K, Sharma B. Formulation, Evaluation And Optimization Of Transdermal Gel Of Ketorolac Tromethamine Using Face Centered Central Composite Design. 2014;6(4):7.

36. Kamran Mohd, Ahad A, Aqil Mohd, Imam SS, Sultana Y, Ali A. Design, formulation and optimization of novel soft nano-carriers for transdermal olmesartan medoxomil delivery: In vitro characterization and in vivo pharmacokinetic assessment. *Int J Pharm.* 2016 May;505(1–2):147–58.
37. Elmotasem H, Awad GEA. A stepwise optimization strategy to formulate in situ gelling formulations comprising fluconazole-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex loaded niosomal vesicles and Eudragit nanoparticles for enhanced antifungal activity and prolonged ocular delivery. *Asian J Pharm Sci.* 2019 Dec;S1818087619307962.
38. Patel S, Koradia H, Parikh R. Design and development of intranasal in situ gelling system of Midazolam hydrochloride using 32 full factorial design. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2015 Dec;30:154–62.
39. Alharbi WS, Hosny KM. Development and optimization of ocular in situ gels loaded with ciprofloxacin cubic liquid crystalline nanoparticles. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020 Jun;57:101710.
40. Wadetwar RN, Agrawal AR, Kanajiya PS. In situ gel containing Bimatoprost solid lipid nanoparticles for ocular delivery: In-vitro and ex-vivo evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020 Apr;56:101575.
41. Shah V, Sharma M, Pandya R, Parikh RK, Bharatiya B, Shukla A, et al. Quality by Design approach for an in situ gelling microemulsion of Lorazepam via intranasal route. *Mater Sci Eng C.* 2017 Jun;75:1231–41.
42. Das T, Venkatesh MP, Pramod Kumar TM, Koland M. SLN based alendronate in situ gel as an implantable drug delivery system – A full factorial design approach. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020 Feb;55:101415.
43. Rao M, Agrawal DK, Shirasath C. Thermoreversible mucoadhesive in situ nasal gel for treatment of Parkinson's disease. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017 Jan 2;43(1):142–50.
44. Galgatte UC, Kumbhar AB, Chaudhari PD. Development of in situ gel for nasal delivery: design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Drug Deliv.* 2014 Feb;21(1):62–73.
45. Shastri D, Prajapati S, Patel L. Thermoreversible mucoadhesive ophthalmic in situ hydrogel: Design and optimization using a combination of polymers. *Acta Pharm [Internet].* 2010 Jan 1 [cited 2020 Jun 9];60(3). Available from: <https://content.sciendo.com/doi/10.2478/v10007-010-0029-4>.
46. Shivakumar HN, Desai BG, Subhash PG, Ashok P, Hulakoti B. Design of ocular inserts of brimonidine tartrate by response surface methodology. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2007;17(6):421–30.
47. Bhattacharjee A, Das PJ, Dey S, Nayak AK, Roy PKr, Chakrabarti S, et al. Development and optimization of besifloxacin hydrochloride loaded liposomal gel prepared by thin film hydration method using 32 full factorial design. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp.* 2020 Jan;585:124071.
48. Patil SS, Bade A, Tagalpallewar A. Design, optimization and pharmacodynamic comparison of dorzolamide hydrochloride soluble ocular drug insert prepared by using 3 2 factorial design. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018 Aug;46:138–47.
49. Ranch KM, Maulvi FA, Naik MJ, Koli AR, Parikh RK, Shah DO. Optimization of a novel in situ gel for sustained ocular drug delivery using Box-Behnken design: In vitro, ex vivo, in vivo and human studies. *Int J Pharm.* 2019 Jan;554:264–75.

50. Abdelbary AA, Abd-Elsalam WH, Al-mahallawi AM. Fabrication of novel ultradeformable bilosomes for enhanced ocular delivery of terconazole: In vitro characterization, ex vivo permeation and in vivo safety assessment. *Int J Pharm.* 2016 Nov;513(1–2):688–96.
51. Chopra AK, Marwaha RK, Deepak K. Box-Behnken Designed Fluconazole Loaded Chitosan Nanoparticles for Ocular Delivery. *J Pharm Drug Deliv Res [Internet].* 2014 [cited 2020 Jun 9];03(01). Available from: http://scitechnol.com/boxbehnken-designed-fluconazole-loaded-chitosan-nanoparticles-for-ocular-delivery-9tum.php?article_id=2488
52. Avinash K, Ajay S. FORMULATION AND EVALUATION OF THERMOREVERSIBLE IN SITU OCULAR GEL OF CLONIDINE HYDROCHLORIDE FOR GLAUCOMA. 2015;6:13.
53. Pratiwi L, Fudholi A, Martien R, Pramono S. Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Topical Delivery of Mangosteen Peels (*Garcinia Mangostana* L.,): Formulation Design and In vitro Studies. *J Young Pharm.* 2017 Jul 1;9(3):341–6.
54. Astuti IY, Marchaban M, Martien R, Nugroho AE. Design and Optimization of Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System Containing a New Anti-inflammatory Agent Pentagamavunon-0. *Indones J Chem.* 2017 Nov 30;17(3):365–75.
55. Garg V, Kaur P, Singh SK, Kumar B, Bawa P, Gulati M, et al. Solid self-nanoemulsifying drug delivery systems for oral delivery of polypeptide-k: Formulation, optimization, in-vitro and in-vivo antidiabetic evaluation. *Eur J Pharm Sci.* 2017 Nov;109:297–315.
56. Arya A, Ahmad H, Tulsankar S, Agrawal S, Mittapelly N, Boda R, et al. Bioflavonoid hesperetin overcome bicalutamide induced toxicity by co-delivery in novel SNEDDS formulations: Optimization, in vivo evaluation and uptake mechanism. *Mater Sci Eng C.* 2017 Feb;71:954–64.
57. Villar AMS, Naveros BC, Campmany ACC, Trenchs MA, Rocabert CB, Bellowa LH. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for enhanced dissolution of gemfibrozil. *Int J Pharm.* 2012 Jul;431(1–2):161–75.
58. Singh G, Pai RS. Optimized self-nanoemulsifying drug delivery system of atazanavir with enhanced oral bioavailability: in vitro/in vivo characterization. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014 Jul;11(7):1023–32.
59. Marasini N, Yan YD, Poudel BK, Choi H, Yong CS, Kim JO. Development and Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System with Enhanced Bioavailability by Box–Behnken Design and Desirability Function. *J Pharm Sci.* 2012 Dec;101(12):4584–96.
60. Parmar K, Patel J, Sheth N. Self nano-emulsifying drug delivery system for Embelin: Design, characterization and in-vitro studies. *Asian J Pharm Sci.* 2015 Oct;10(5):396–404.
61. Dash RN, Mohammed H, Humaira T, Ramesh D. Design, optimization and evaluation of glipizide solid self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution. *Saudi Pharm J.* 2015 Oct;23(5):528–40.

62. Fithri NA, Mardiyanto M, Novita RP, Andrean V. Furosemide self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) formulation comprising of capryol-90, polysorbate-80, and peg-400 with simplex-lattice-design. Sci Technol Indones. 2017 Oct 3;2(4):85–8.

