

Review Artikel

by Iyan Rifky Hidayat

Submission date: 10-Jun-2020 05:07PM (UTC+0700)

Submission ID: 1341240559

File name: emanfaatan_software_Design_Expert_dalam_Formulasi-reviewed4.docx (227.71K)

Word count: 5238

Character count: 33718

Software Design Expert Sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi

Iyan Rifky Hidayat, Ade Zuhrotun, Iyan Sopyan

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

iyana16001@mail.unpad.ac.id

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 yang umumnya cukup memakan waktu. Untuk mengatasi hal tersebut dapat dilakukan pendekatan menggunakan piranti lunak dengan teknologi komputer yaitu *software Design Expert*. Tujuan dari review ini adalah untuk mengetahui pemanfaatan *software Design Expert* dalam penelitian formulasi dan optimasi. Metode penulisan review 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 publikasi berbentuk *review* artikel. Berdasarkan hasil review dapat disimpulkan bahwa *software Design Expert* banyak digunakan dan bermanfaat dalam mengurangi jumlah percobaan, waktu, dan biaya pengembangan formulasi.

Kata kunci: Formulasi, optimasi, *software*, *Design Expert*

Abstract

One of the stages in drug development is formulation to get the optimum formula. With the optimum formula, the preparation quality is good and meets the standard parameters. This stage is carried out through laboratory experiments which are generally quite time consuming. To overcome this we can approach using software with computer technology, namely the *Design Expert* software. The purpose of this review is to find out the use of *Design Expert* software in formulation and optimization research. The method of writing a review is carried out by searching on Google Scholar and Scince Direct with the keywords "Formulation" and "Design Expert" resulting in the discovery of 63 articles and screening by applying the inclusion criteria, namely the formulation optimization research articles with a range of years between 2011 - April 2020 and exclusions in the form of publications in the form of article *review*. Based on the results of the review it can be concluded that *Design Expert* software is

widely used and is useful in reducing the number of trials, the time, and the cost of developing the formulation.

Keywords: *Formulation, optimization, 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 interaksi yang terjadi (Singh et al., 2008).

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 tersedia (Singh et al., 2008). 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* (Ramadhani et al., 2017). 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 (Ramadhani et al., 2017).

Formulasi yang dibantu menggunakan *Design Expert* lebih menguntungkan dikarenakan dalam tahapannya telah tersedia pilihan/fitur 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 Pengumpulan data

Pengumpulan data dimulai pada 4 April 2020, menggunakan Google scholar dan Scince Direct dengan kata kunci “Formulation” dan “Design Expert” menghasilkan penemuan 63 artikel dan 51 merupakan kriteria inklusi. Kriteria inklusi yang digunakan pada review artikel ini yaitu jurnal dengan penelitian formulasi dan optimasi menggunakan *software Design Expert*, jurnal diterbitkan antara tahun 2011 sampai dengan April 2020.

Hasil dan Pembahasan

Hasil dan pembahasan tinjauan pustaka ini terbagi menjadi beberapa topik bahasan. Penjelasan disampaikan dalam bentuk paragraph, gambar dan tabel.

A. Design Expert

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*.

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 respon, 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 faktor-faktornya.

Dengan adanya titik tengah, dapat digunakan untuk menemukan pengaturan faktor yang memaksimalkan atau meminimalkan respons jika tidak ada *curves/lengkungan* yang terdeteksi.

Optimization membutuhkan paling banyak *run* per faktor, tetapi akan memberikan informasi terbanyak. Optimasi digunakan setelah memperoleh 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 respons. Dari tiga pilihan *design of experiment* tersebut, masing-masing didalamnya terdapat tiga metode yang dapat digunakan yaitu *factorial /respon surface, mixture* dan *combined*.

2 a. 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.

Dalam desain faktorial terdapat factor, level dan efek. Faktor diartikan sebagai besaran variabel independen yang akan mempengaruhi hasil *output* atau variabel dependen. Faktor dibedakan menjadi faktor kualitatif (faktor yang bersifat numerikal. misal, konsentrasi 1%, 2%) dan kuantitatif (factor non-numerikal. Misal, mutu/kualitas polimer). Level diartikan nilai atau tetapan untuk factor. Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat faktor. Respon diartikan sifat atau hasil percobaan yang diamati dan dapat dikuantifikasi (Bolton and Bon, 2004). Jumlah artikel penelitian dengan metode ini terdapat 20 artikel penelitian.

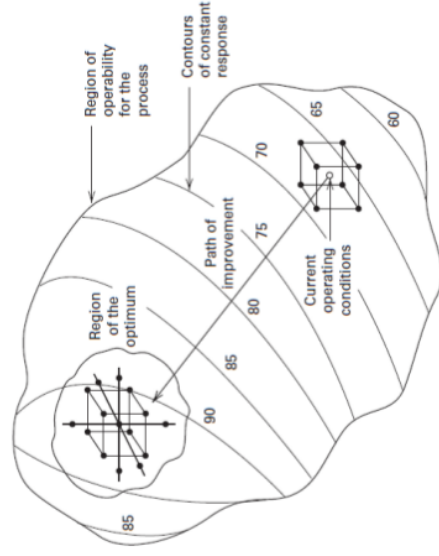
b. Respon surface methodology (RSM)

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 variabel (Montgomery, 2017). *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 2.1.

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \epsilon \quad (1)$$

Persamaan 1 merupakan model regresi *linear multiple* dengan dua variabel bebas. Variabel bebas ini disebut dengan regresor atau variabel prediktsi. 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.

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



Gambar 2.1 Proses optimasi dengan RSM

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.

Respon surface design atau desain permukaan respon merupakan desain untuk mencocokkan permukaan respon. Pencocokan menggunakan desain yang berbeda untuk setiap modelnya. Dalam RSM terdapat tiga desain yaitu *Central Composite Design (CCD)*, *Box-Bhenken Design*, dan *Taguchi design*. Jumlah artikel penelitian dengan metode ini (*Central Composite Design (CCD)*, *Box-Bhenken Design*) terdapat 26 artikel penelitian.

I. 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*, *kuadratik*, *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 uang baik memiliki *desirability* yang tinggi atau mendekati 1 (Montgomery, 2017).

2. 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* percobaannya lebih efisien karena sedikit *run/unit* percobaan dibandingkan dengan *Central Composite Design* (Purwanti and Pilarian, 2013). Walaupun jumlah run yang lebih sedikit tetapi *Box-Bhenken* mampu memprediksi nilai optimum baik linier maupun kuadratik dengan baik (Perincek and Colak, 2013).

3. Taguchi Design

Metode Taguchi adalah upaya tidak hanya untuk membawa kualitas rata-rata mendekati nilai target tetapi juga secara bersamaan meminimalkan variasi dalam kualitas (Brendell et al., 1989). Metode ini tidak terdapat dalam *software Design Expert*. Dalam penelitian Varshosaz et al. (2009) “optimasi dilakukan menggunakan *software* Qualitek4 dari perusahaan Nutek, Inc. USA.

Table 2.1. Penggunaan Design Expert Metode Faktorial dan RSM (*Central Composite Design dan Box-Bhenken Design*).

No	Sediaan	Variabel optimasi		Zat aktif
		Variabel independen	Variabel dependen	
1	Tablet	Jumlah HPMC K 100M dan PVP K30; Carbopol 934 dan HPMC K4M; HPMC K4M, etil selulosa, natrium karboksi metil selulosa, carbopol, Chitosan, OG, HPMC K 15M, Xanthan gum, HPMC K100 M, PEO 301, PEO 303, arabic gum, alginate, SSG, crospovidone, sodium bicarbonate, <i>camphor</i> ; natrium pati glikolat dan selulosa mikrokristalin.	Persen obat dilepaskan dalam 1 jam, 8 jam, t50%, swelling index; persentase pelepasan obat dalam 0,1 N HCL selama 2 jam dan dalam 6,8 Buffer fosfat hingga 24 jam; Waktu disintegrasi dalam air dan saliva buatan, kapasitas pembengkakan, disolusi, gaya detasemen puncak dan permeabilitas; <i>Floating lag time</i> , disolusi di 6,12, 24 jam, friabilitas, waktu hancur dan rasio penyerapan air.	14 Itopride HCL (Bose et al., 2013); Aceclofenac (Bushra et al., 2014); Losartan (Reddy et al., 2017); Repaglinide (Naveen et al., 2017); Daun Ivy (Na et al., 2019); Ketoprofen (Khadabadi et al., 2013); Montelukast sodium (Usman et al., 2018); Ekstrak pacing (Choudhury et al., 2016); Risperidone (Sarkhejiya et al., 2013);
2	Emulgel	Konsentrasi pengemulsi dan Carbopol	Persen pelepasan obat kumulatif pada 2 jam dan 6 jam.	Peroxycam (Khunt et al., 2012)
3	Transdermal patch	Konsentrasi matriks Polimer, Plasticizer, di-N-butyl phthalate, penambah Permeasi, minyak Almond (% b / b); asam levulinic, lauryl alcohol, dan Tween 80, Fosfolipid %, etanol %, terpene %, dan tipe terpene; rasio lipid (kedelai lesitin: kolesterol), rasio lipid dan surfaktan, rasio surfaktan (Tween 80: sodium deoxycholate) ; rasio lipid padat dan cair, rasio tween 80 dan span 80 dan jumlah siklus HPH; konsentrasi etanol, jumlah kolesterol (CHO) dan kedelai fosfatidilkolin (SPC);	Fluks keadaan stabil, Waktu tunda, Koefisien permeabilitas (kp) ; permeasi kulit, nilai tack, dan kekuatan kulit; Ukuran vesikel (invasom) dan efisiensi penjeratan AVA; aliran penyerapan (<i>permeation flux</i>); ukuran partikel, potensial zeta dan efisiensi enkapsulasi; ukuran vesikel (VS), potensi zeta (ZP) dan indeks polidispersitas (PDI);	Dexibuprofen (Akhlaq et al., 2016); Buprenorphine (Taghizadeh et al., 2015); Avanafil (Ahmed and Badr-Eldin, 2019); Insulin (Malakar et al., 2012); Rivastigmine (Chauhan and Sharma, 2019); Paeonol (Ma et al., 2018); Ketorolac tromethamine (Nanda et al., 2014); Olmesartan medoxomil (Kamran et al., 2016);

4	Granul	Pengisi-penghancur (Avicel PH 101) dan bahan pengikat (PVP K-30)	Kecepatan alir, daya serap, kelembaban dan indeks pengetapan	Ekstrak Herba Pegagan dan Herba sambiloto (Widiyastuti, 2013)
5	Gel in situ	Konsentrasi lesitin, Tween 80, dan d-tokoferol polietilen glikol suksinat (TPGS); jenis polimer Eudragit dan jumlah polimer yang digunakan; konsentrasi gellan gum dan carbopol 934; Jumlah phytantriol, jumlah Lutrol, dan pH media hidrasi; Konsentrasi GMS dan Tween 80; Konsentrasi minyak terhadap rasio Smix dan gellan gum; persentase polimer, PF-127 & polimer PF-68;	Ukuran partikel, penjeratan, dan stabilitas; Ukuran partikel, potensial zeta dan EE %; viskositas pada kondisi non-fisiologis, Viskositas pada kondisi fisiologis; ukuran partikel, enkapsulasi, dan fluks <i>steady state</i> , PDI, pelepasan obat in vitro, Temperatur gelasi (° C), waktu gelasi (detik), uji jarum suntik (detik), studi pelepasan obat in vitro (% pelepasan obat kumulatif);	Rosuvastatin-Ellagic Acid (Hosny et al., 2020); fluconazole-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex (Elmotasem and Awad, 2019); Midazolam hydrochloride (Patel et al., 2015); ciprofloxacin (Alharbi and Hosny, 2020); Bimatoprost (Wadetwar et al., 2020); Lorazepam (Shah et al., 2017); alendronate (Das et al., 2020); Ropinirole (Rao et al., 2017); Sumatriptan succinate (Galgatte et al., 2014); Moxifloxacin hydrochloride (Shastri et al., 2010)
6	Suspensi	Carbopol 934 dan PGA	Viskositas, volume sedimentasi, dan redispersibilitas	Siprofloksasin (Sainah, 2013)
	Ocular Insert	Konsentrasi CAB (1, 2 dan 3% b / v) dan PEG-600 (0, 30 dan 60% b / b dari berat kering CAB) dalam larutan polimer, konsentrasi poloxamer 407, PG, Persentase pelepasan obat kumulatif, ketebalan; Rasio lipid (rasio lesitin kedelai terhadap kolesterol dan rasio obat terhadap lipid; gellan gum, carbopol 934P dan benzododecenium bromide.	pelepasan obat in vitro pada akhir 24 jam, konstanta laju orde pertama dan waktu yang dibutuhkan untuk 50% brimonidine tartrate untuk dilepaskan; daya tahan lipatan dari sisipan yang dipersiapkan; Efisiensi penjeratan obat (%), pemuatan obat (%) dan ukuran partikel (nm); viskositas maksimum, kekuatan mukoadhesif, koefisien permeabilitas dan pelepasan obat lepas lambat.	Brimonidine tartrate (Shivakumar et al., 2007); Dorzolamide Hydrochloride (Patil et al., 2018); Besifloxacin hydrochloride (Bhattacharjee et al., 2020); (Ranch et al., 2019); (Abdelbary et al., 2016); (Chopra et al., 2014); (Avinash and Ajay, 2015)
7	Self-nanoemulsifying	Surfaktan, co-surfaktan, dan minyak; surfaktan (Cremophor® EL), co-surfaktan (Capmul®	Ukuran tetesan emulsi, PDI, % pemuatan obat dan potensi zeta; ukuran globule (R1) dan	Polypeptide-k (Garg et al., 2017); Bioflavonoid hesperetin (Arya et al., 2017); Gemfibrozil (Villar et al., 2012);

Drug Delivery System (Snedds)	MCM-C8) dan fase minyak (minyak atsiri lemon: Permata; 1: 1)	% efisiensi enkapsulasi (R2 BCT dan R2 HSP); Karakterisasi visual, kekeruhan, ukuran tetesan rata-rata, indeks polidispersitas	(Singh and Pai, 2014); (Marasini et al., 2012); (Parmar et al., 2015); (Dash et al., 2015)
-------------------------------	--	--	--

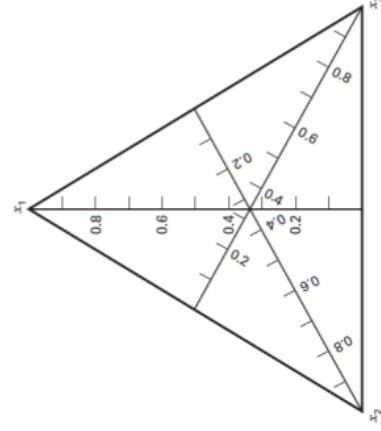
Design Expert Metode Faktorial digunakan untuk menemukan formula optimum dan untuk mengetahui interaksi antar faktor yaitu variabel independen. Interaksi pada setiap variabel digunakan untuk memprediksi formula optimum dengan menggunakan perhitungan matematika dalam software *Design Expert*. Selanjutnya dilakukan eksperimen dalam laboratorium (*wet lab*) mengikuti prediksi yang telah ada sebelumnya. Seperti pada software *Design Expert*, variabel independen ini 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. Dari artikel penelitian pada tabel 2.1 metode tersebut berhasil digunakan untuk mengevaluasi pengaruh variabel formulasi dan meningkatkan formulasi yang dioptimalkan sehingga mengurangi jumlah percobaan, waktu, dan biaya pengembangan formulasi karena peneliti hanya melakukan eksperimen sesuai dengan yang diprediksikan sebagai formula optimum.

c. *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, misal 100 persen berat. 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.

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 menentukan ruang desain atau daerah uji.

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 menentukan titik uji pada formula. *Software* akan menggunakan *the vertices*, *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 optimum dapat dicapai dengan presisi.



Gambar 2.2. Daerah uji *mixture design* dengan tiga faktor

Pemodelan data dilakukan menggunakan model matematika, untuk *mixture design* terdapat empat model matematika yaitu linear, kuadratik, kubik, kubik special. Model dipilih berdasarkan beberapa kriteria yaitu signifikansi model, signifikansi *lack of fit*, *adjusted-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%. Jumlah artikel penelitian dengan metode ini terdapat 7 artikel penelitian.

Tabel 2.2. Penggunaan *Design Expert* Metode *Mixture Design* pada formulasi beberapa sediaan farmasi

No	Sediaan	Variabel optimasi	Zat aktif
1	Transdermal patches	Rasio campuran yang optimal dari perekat silikon BIO-PSA 7-4302, perekat polyacrylic DuroTak 387-2287, oleylalcohol dan ibuprofen; Avicel® PH 200 dan Amylum;	Ibuprofen (Michaelis and Leopold, 2015); Ketoprofen (Duangjit et al., 2014)
2	Tablet		Ekstrak pacing (Damayanti et al., 2018)
3	Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds)	Komposisi surfaktan, co-surfaktan, dan minyak	Pentagamavunon-0 (Astuti et al., 2017); Mangosteem Peels (Pratiwi et al., 2017); (Fithri et al., 2017)
4	Sirup	Gliserin, larutan sorbitol 70%, dan mucilago CMC-Na 0,5%	Fraksi Bunga Kembang Sepatu (Murrukmihadi, 2012)

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 7 artikel dalam tabel 2.2 setiap sediaan memiliki hasil optimal dengan tingkat *desirability* mendekati 1. Hasil tersebut menunjukkan *Mixture Design* dapat digunakan untuk optimasi formula dengan taraf kepercayaan yang tinggi.

d. Combined

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

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

Software Design Expert dengan berbagai kemudahan yang diberikan membuat banyak penelitian-penelitian formulasi terbaru cenderung menggunakan software tersebut. Selain artikel-artikel penelitian yang ditrincikan dalam Tabel 2.1 dan Tabel 2. 2, masih terdapat beberapa artikel penelitian formulasi sediaan Liquid, semi solid dan Solid dengan zat aktif sintetik maupun bahan alam yang diabntu oleh software *Design Expert*.

Tabel 2.3. Sediaan Tablet yang Dioptimasi dengan Design Expert

No	Zat aktif	Metode	Variabel optimasi	Referensi
1	Pacing (Costus speciosus) Extract	<i>Simplex lattice design</i>	Variabel independen Avicel® PH 200 dan Amylum Terhadap variabel dependen friabilitas dan waktu hancur	(Damayanti et al., 2018)
2	Levocetirizine hydrochloride and ambroxol hydrochloride	<i>Central composite design</i>	Variabel independen Super disintegrant SSG dan <i>camphor</i> . Terhadap variabel dependen waktu hancur dan rasio penyerapan air.	(Choudhury et al., 2016)
3	Montelukast sodium	<i>Response surface methodology</i>	Variabel independen: crospovidone and sodium bicarbonate. Terhadap variabel dependen: friability and disintegration time	(Usman et al., 2018)
4	ketoprofen	3 ² factorial design	Variabel independen, jumlah HPMC K4M dan jumlah SSG terhadap variabel dependen, waktu jeda dan % pelepasan obat.	(Khadabadi et al., 2013)
5	Aceclofenac Tablets (100mg)	<i>Respon Surface Methodology</i>	Variabel independen Avicel PH 102, Magnesium Stearate, dan AcDisol terhadap variabel dependen, variasi berat, kerapuhan, disintegrasi dan disolusi.	(Bushra et al., 2014)
6	ivy leaf extract	<i>Respon Surface Methodology</i>	Variabel independen, susut kering polymer, 8 jenis polimer (HPMC K4M, HPMC K15 M, HPMC K100 M, PEO 301, PEO 303, xanthan gum, arabic gum, and alginate) terhadap variabel dependen, disolusi di 6 jam, 12 jam, dan 24 jam.	(Na et al., 2019)
7	repaglinide	Faktorial (three full level factorial design)	Variabel independen, OG, HPMC K 15M, Xanthan gum terhadap variabel dependen, Floating lag time dan swelling index	(Naveen et al., 2017)

8	Effect of polymer type on characteristics of buccal tablets using factorial Design	Factorial design	Variabel independen, carbopol dan Chitosan terhadap variabel dependen, Waktu disintegrasi dalam air dan saliva buatan, kapasitas pembengkakan, disolusi, gaya detasemen puncak dan permeabilitas	(Esim et al., 2018)
9	Losartan Potassium	Response Surface Methodology	Variabel independen adalah polimer pelepas rilis seperti HPMC K4M (X1), etil selulosa (X2), dan natrium karboksi metil selulosa (X3) dan variabel dependen adalah persentase pelepasan obat dalam 0,1 N HCL selama 2 jam (Y1) dan dalam 6,8 Buffer fosfat hingga 24 jam (Y2)	(Reddy et al., 2017)
10	Risperidone	Factorial design	Variabel independen natrium pati glikolat dan selulosa mikrokristalin. Variabel dependen adalah Waktu hancur dan pelepasan obat t90 %.	(Sarkhejiya et al., 2013)

Table 2.4. Sediaan Solid, Semisolid, Likuid selain tablet yang Dioptimasi dengan Design Expert

Jenis Sediaan	Zat aktif
Suspensi	Siprofloksasin (Sainah, 2013)
Sirup	Fraksi Bunga Kembang Sepatu (Murrukmihadi, 2012)
Granul	Ekstrak Herba Pegagan dan Herba sambiloto (Widiastuti, 2013)

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

Penggunaan *software* Design Expert tidak terbatas pada formulasi sediaan konvensional seperti tablet, kapsul, emulsi. Telah banyak penelitian mengenai pengembangan obat-obatan *drug delivery system* dengan dibantu oleh *software* Design Expert. Selain formulasi sediaan konvensional seperti tablet, pada **Tabel 2.5.** merupakan formulasi *Drug Delivery System* dengan optimasi menggunakan *Design Expert*.

Table 2.5. Transdermal Delivery yang Dioptimasi dengan Design Expert

No	Zat aktif	Metode	Variabel optimasi	Pustaka
1	buprenorphine	<i>Response Surface Methodology</i> (Box-Bhenken Design)	Variabel independen asam levulinic (LEV), lauryl alcohol (LA), dan Tween 80 (T) Variabel dependen permeasi kulit, nilai tack, dan kekuatan kulit.	(Taghizadeh et al., 2015)
2	avanafil	<i>Response Surface Methodology</i> (Box-Bhenken Design)	Variabel independen Fosfolipid %, etanol %, terpene %, dan tipe terpene. Variabel dependen Ukuran vesikel (invasom) dan efisiensi penyerapan AVA	(Ahmed and Badr-Eldin, 2019)
3	insulin	Factorial design	Variabel independent parameter proses seperti rasio lipid (kedelai lesitin: kolesterol), rasio lipid dan surfaktan, rasio surfaktan (Tween 80: sodium deoxycholate) terhadap variabel dependen aliran penyerapan (<i>permeation flux</i>)	(Malakar et al., 2012)
4	rivastigmine	<i>Response Surface Methodology</i> (Box-Bhenken Design)	Variabel independen trasio lipid padat dan cair, rasio tween 80 dan span 80 dan jumlah siklus HPH. Variabel dependen ukuran partikel	(Chauhan and Sharma, 2019)

			, PDI , potensial zeta dan efisiensi enkapsulasi	
5	Paeonol	<i>Central composite design</i>	Variabel independen konsentrasi etanol, jumlah kolesterol (CHO) dan kedelai fosfatidilkolin (SPC). Variabel dependen efisiensi enkapsulasi (EE), ukuran vesikel (VS), potensi zeta (ZP) dan indeks polidispersitas (PDI)	(Ma et al., 2018)
6	transdermal delivery system	Mixture design	Rasio campuran yang optimal dari perekat silikon BIO-PSA 7-4302, perekat polyacrylic DuroTak 387-2287, oleyl alcohol dan ibuprofen	(Michaelis and Leopold, 2015)
7	anti-rheumatic dexibuprofen	<i>Response Surface Methodology (Box-Bhenken Design)</i>	Variabel independen Konsentrasi matriks Polimer, Plasticizer, di-N-butyl phthalate, dan penambah Permeasi, minyak Almond (% b / b). Variabel dependen Fluks keadaan stabil, Waktu tunda, Koefisien permeabilitas (kp)	(Akhlaq et al., 2016)
8	Ketoprofen	<i>Simplex lattice design</i>	Fase minyak, fase pengemulsi dan fase air	(Duangjit et al., 2014)
9	Ketorolac tromethamine	<i>Central composite design</i>	Variabel independen Carbopol 940 and PEG 400. Variabel dependen % Permeasi obat kumulatif	(Nanda et al., 2014)
10	Olmesartan medoxomil	Box-Behnken design	Variabel independen yang dipilih adalah fosfolipid, etanol, dan b-sitronelena, sedangkan ukuran vesikel, efisiensi jebakan, fluks transdermal dipilih sebagai respon dependen	(Kamran et al., 2016)

Dari table 2.5 dapat disimpulkan bahwa dalam optimasi sediaan rute transdermal yang menjadi poin penting dalam optimasinya adalah komposisi dari matriks. Matriks tersebut akan berpengaruh pada nilai permeasi kulit, nilai tack, ukuran vesikel (VS), potensi zeta (ZP) dan indeks polidispersitas (PDI).

Table 2.6. Gel In Situ yang Dioptimasi dengan Design Expert

No	Zat aktif	Metode	Variabel optimasi	Pustaka
1	Rosuvastatin- Ellagic Acid	<i>Response Surface Methodology</i> (Box-Bhenken Design)	Variabel independen Konsentrasi lesitin, Tween 80, dan d-tokoferol polietilen glikol suksinat (TPGS) Variabel dependen Ukuran partikel, penjeratan, dan stabilitas.	(Hosny et al., 2020)
2	fluconazole- hydroxypropyl- beta- cyclodextrin complex	Factorial design	Variabel independen adalah jenis polimer Eudragit dan jumlah polimer yang digunakan. Variabel dependen Ukuran partikel, potensial zeta dan EE %.	(Elmotasem and Awad, 2019)
3	Midazolam hydrochloride	Factorial design	Variabel independen konsentrasi gellan gum dan carbopol 934 Variabel dependen viskositas pada kondisi non-fisiologis, Viskositas pada kondisi fisiologis.	(Patel et al., 2015)
4	ciprofloxacin	<i>Response Surface Methodology</i> (Box-Bhenken Design)	Variabel independen Jumlah phytantriol, jumlah Lutrol, dan pH media hidrasi. Variabel dependen ukuran partikel, enkapsulasi, dan fluks <i>steady state</i> .	(Alharbi and Hosny, 2020)
5	Bimatoprost solid lipid nanoparticles	Factorial design	Konsentrasi GMS dan Tween 80 adalah variabel independen dan ukuran partikel, PDI, zeta potensial (ZP) dan % efisiensi	(Wadetwar et al., 2020)

			jebakan (EE) adalah variabel dependen	
6	Lorazepam	¹³ Factorial design	Variabel independen Konsentrasi minyak terhadap rasio Smix dan gellan gum. Variabel dependen yaitu pelepasan obat in vitro dan viskositas pada pH fisiologis.	(Shah et al., 2017)
7	Alendronate	Factorial design	Variabel independen persentase polimer, PF-127 & polimer PF-68. Variabel dependen Temperatur gelasi (° C), waktu gelasi (detik), uji jarum suntik (detik), studi pelepasan obat in vitro (% pelepasan obat kumulatif)	(Das et al., 2020)
8	Ropinirole	Factorial design	Variabel independen Konsentrasi PF 127 dan konsentrasi HPMC K4M. Variabel dependen pelepasan obat pada 5 jam, suhu gelasi dan kekuatan mukoadhesif	(Rao et al., 2017)
9	Sumatriptan succinate	Factorial design	Variabel independen gellan gum% b / v dan PEG 400% b / v pada berbagai variabel dependen, yaitu, viskositas, kekuatan mukoadhesif,% pelepasan obat kumulatif	(Galgatte et al., 2014)
10	Moxifloxacin hydrochloride	Factorial design	Konsentrasi PF68 dan Gelrite (sensitif kation dalam pembentuk gel in situ, hidrofilik dan polimer mukoadhesif) dipilih sebagai independen variabel. Suhu gelasi (GT dalam ° C), kekuatan gel (GS dalam s), gaya bioadhesion (BF dalam N), viskositas (h dalam Pa)	(Shastri et al., 2010)

			dan pelepasan obat kumulatif setelah 1 dan 10 jam adalah dipilih sebagai variabel dependen.	
--	--	--	---	--

Dari table 2.6 dapat disimpulkan bahwa dalam optimasi sediaan gel *in situ* yang menjadi poin penting dalam optimasi adalah pemilihan polimer dan jumlah yang digunakan. Polimer tersebut akan berpengaruh pada Temperatur gelasi ($^{\circ}$ C), waktu gelasi (detik), uji jarum suntik (detik), studi pelepasan obat in vitro (% pelepasan obat kumulatif)

Table 2.7. *Ocular Insert* yang Dioptimasi dengan *Design Expert*

No	Zat aktif	Metode	Variabel optimasi	Pustaka
1	Brimonidine tartrate	Response methodology surface	Konsentrasi CAB (1, 2 dan 3% b / v) dan PEG-600 (0, 30 dan 60% b / b dari berat kering CAB) dalam larutan polimer sebelum pengecoran diperlakukan sebagai variabel independen. Variabel dependen yang diselidiki adalah pelepasan obat in vitro pada akhir 24 jam (Y1), konstanta laju orde pertama (Y2) dan waktu yang dibutuhkan untuk 50% brimonidine tartrate untuk dilepaskan (Y3)	(Shivakumar et al., 2007)
2	Dorzolamide hydrochloride	Factorial design	Variabel independen adalah konsentrasi poloxamer 407 dan PG. Persentase pelepasan obat kumulatif, ketebalan dan daya tahan lipatan dari sisipan yang dipersiapkan diambil sebagai variabel dependen.	(Patil et al., 2018)
3	Besifloxacin hydrochloride	Factorial design	Rasio lipid (rasio lesitin kedelai terhadap kolesterol; X1) dan rasio obat terhadap lipid (X2) dianggap sebagai	(Bhattacharjee et al., 2020)

			variabel independen. Efisiensi penjeratan obat (%), pemuatan obat (%) dan ukuran partikel (nm) dianggap sebagai variabel respon (dependen)	
4	a novel in situ gel for sustained ocular drug delivery	<i>Response Surface Methodology</i> (Box-Bhenken Design)	Variabel in dependen gellan gum, carbopol 934P dan benzododecenium bromide. Variabel dependen viskositas maksimum, kekuatan mukoadhesif, koefisien permeabilitas dan pelepasan obat lepas lambat.	(Ranch et al., 2019)
5	Terconazole	Factorial design	Variabel independen Jumlah garam empedu (mg), Jenis aktivator tepi (Cremophor EL, Cremophor RH 40), Jumlah aktivator tepi (mg). Variabel dependen persen efisiensi penjebakan; ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta.	(Abdelbary et al., 2016)
6	Fluconazole	Box-Behnken Design	Variabel independen konsentrasi kitosan, konsentrasi NaTPP dan volume NaTPP. Variabel dependen efisiensi enkapsulasi, kapasitas pemuatan dan diameter partikel rata-rata	(Chopra et al., 2014)
7	Clonidine hydrochloride	Factorial design	Variabel independen Clonidine Hydrochloride gel dengan jumlah Poloxamer 407 (%) dan polimer (% HPMC K15M). Variabel dependen suhu gelasiasi, kandungan obat, kekuatan bioadhesif, viskositas.	(Avinash and Ajay, 2015)

Dari table 2.7 dapat disimpulkan bahwa dalam optimasi sediaan ocular insert yang menjadi poin penting dalam optimasi adalah pemilihan polimer dan jumlah yang digunakan. Polimer tersebut akan berpengaruh pada pelepasan obat in vitro pada akhir 24 jam, konstanta laju orde pertama dan waktu yang dibutuhkan untuk 50% zat aktif untuk dilepaskan

Table 2.8. *Self-nanoemulsifying Drug Delivery System* (Snedds) yang Dioptimasi dengan *Design Expert*

No	Judul artikel	Metode	Variabel optimasi	Pustaka
1	(Garcinia Mangostana L.)	<i>Simplex Lattice Design</i>	Komposisi surfaktan, co-surfaktan, dan minyak	(Pratiwi et al., 2017)
2	Anti-inflammatory Agent Pentagamavunon-0	<i>Simplex Lattice Design</i>	Komposisi surfaktan, co-surfaktan, dan minyak	(Astuti et al., 2017)
3	Polypeptide-k	<i>Response Surface Methodology</i> (Box-Bhenken Design)	Variabel independen surfaktan, co-surfaktan, dan minyak. Variabel dependen ukuran tetesan emulsi, PDI, % pemuatan obat dan potensi zeta.	(Garg et al., 2017)
4	Bioflavonoid hesperetin	<i>Central composite design</i>	Variabel independent jumlah minyak, jumlah surfaktan dan jumlah cosurfaktan pada variabel dependen; ukuran globule dan % efisiensi enkapsulasi BCT dan HSP)	(Arya et al., 2017)
5	Gemfibrozil	<i>Response Surface Methodology</i> (Box-Bhenken Design)	Variabel independen surfaktan (Cremophor® EL), co-surfaktan (Capmul® MCM-C8) dan fase minyak (minyak atsiri lemon: Permata; 1: 1) Variabel dependen Karakterisasi visual, kekeruhan, ukuran tetesan rata-rata, indeks polidispersitas.	(Villar et al., 2012)

6	Atazanavir	<i>Central composite design</i>	Variabel independen jumlah lipid dan surfaktan. Variabel dependen ukuran globul dan % efisiensi disolusi dalam 30 menit	(Singh and Pai, 2014)
7	Flurbiprofen	¹² <i>Box–Behnken Design</i>	Variabel independen adalah jumlah Capryol PGMC, Tween 20, dan Transcutol HP. Variabel dependen adalah ukuran tetesan, kelarutan kesetimbangan, dan persentase kumulatif dari obat yang dilepaskan dalam 15 mnt	(Marasini et al., 2012)
8	Embelin	<i>Box-Behnken design</i>	Variabel independen X1 (jumlah minyak; Capryol 90), X2 (jumlah surfaktan; Acrysol EL 135) dan X3 (jumlah co-surfaktan; PEG 400). Variabel dependen waktu pengemulsi, ukuran butiran dan pelepasan obat.	(Parmar et al., 2015)
9	Glipizide	<i>Central composite design</i>	Variabel independen Captex 355, Solutol HS15, dan Imwitor 988. Variabel dependen berarti ukuran tetesan (nm), kekeruhan, dan persentase transmitansi	(Dash et al., 2015)
10	Furosemide	<i>Simplex Lattice Design</i>	Capryol-90, polysorbate-80, dan PEG-400	(Fithri et al., 2017)

Dari table 2.8 dapat dilihat bahwa dalam optimasi sediaan ⁸ *Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds)* pemilihan jenis minyak dan surfaktan berpengaruh terhadap konsentrasi yang digunakan dan kondisi optimal formula. Formula optimum dipilih berdasar nilai kekeruhan, ukuran tetesan rata-rata, indeks polidispersitas sediaan tersebut.

Kesimpulan

Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan mengenai formulasi dan optimasi dengan bantuan *software Design Expert*, dapat disimpulkan bahwa software tersebut 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. Sehingga pada akhirnya *design of experiment* ini dapat mengurangi jumlah percobaan, waktu, dan biaya pengembangan formulasi

Review Artikel

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

8%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	docplayer.info Internet Source	5%
2	Submitted to Universitas Jember Student Paper	1%
3	Bavani Subramaniam, Zahid H. Siddik, Noor Hasima Nagoor. "Optimization of nanostructured lipid carriers: understanding the types, designs, and parameters in the process of formulations", Journal of Nanoparticle Research, 2020 Publication	<1%
4	www.scribd.com Internet Source	<1%
5	Young-Guk Na, Sung-Hoon Jeon, Jin-Ju Byeon, Min-Ki Kim, Hong-Ki Lee, Cheong-Weon Cho. "Application of statistical design on the	<1%

early development of sustained-release tablet containing ivy leaf extract", Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019

Publication

6	media.neliti.com Internet Source	<1 %
7	Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta Student Paper	<1 %
8	Submitted to IAIN Surakarta Student Paper	<1 %
9	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	<1 %
10	worldwidescience.org Internet Source	<1 %
11	docplayer.fi Internet Source	<1 %
12	www.sharcnet.ca Internet Source	<1 %
13	coopsaim.it	

<1 %

14

Subhadeep Mondal, Jyoti Prakash Soren, Joy Mondal, Subham Rakshit, Suman Kumar Halder, Keshab Chandra Mondal.

"Contemporaneous synthesis of multiple carbohydrate debranching enzymes from newly isolated *Aspergillus fumigatus* SKF-2 under solid state fermentation: A unique enzyme mixture for proficient saccharification of plant bioresources", *Industrial Crops and Products*, 2020

Publication

<1 %

15

www.jsikworld.com

Internet Source

<1 %

16

zombiedoc.com

Internet Source

<1 %

17

www.engr.mun.ca

Internet Source

<1 %

18

journal.uin-alauddin.ac.id

Internet Source

<1 %

19

Student Paper

<1%

20

Submitted to Jaypee University of Information Technology

Student Paper

<1%

21

Sergio Luis Costa Ferreira, Maria das Graças Andrade Korn, Hadla Sousa Ferreira, Erik Galvao Paranhos da Silva et al. "Application of Multivariate Techniques in Optimization of Spectroanalytical Methods", Applied Spectroscopy Reviews, 2007

Publication

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On