



## Peranan Metode Desain Eksperimen dalam Formulasi Sediaan Farmasi

Triandri Permana, Fitrianti Darusman\*

Tuliskan nama satu afiliasi jika nama penulis ke-satu dan ke-kedua dari institusi yang sama, (gunakan Style No\_03)

### ARTICLE INFO

#### Article history :

Received : 11/11/2023

Revised : 14/12/2023

Published : 23/12/2023



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 3

No. : 1

Halaman : 57-64

Terbitan : Desember 2023

### ABSTRAK

Untuk mengembangkan produk farmasi yang berkualitas tinggi, pendekatan tradisional berdasarkan metode univariat atau coba-coba menyebabkan beberapa masalah seperti metode yang tidak reproduibel, biaya yang tinggi, dan memakan waktu. Untuk mengatasi kelemahan ini, konsep baru yaitu desain eksperimen telah diterapkan. Desain eksperimen merupakan metode statistik yang digunakan secara luas di industri farmasi dalam implementasi *quality by design*. Metode ini digunakan untuk membangun hubungan kuantitatif antara parameter kritis potensial (terkait dengan produk, proses, metode) dan respons yang ditentukan (misalnya kualitas produk). Berdasarkan uraian tersebut maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu metode desain eksperimen apa saja yang dapat digunakan dalam pengembangan dan formulasi sediaan farmasi?. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode review jurnal dengan studi pustaka. Teknik pengumpulan dengan berbagai literatur ilmiah baik primer maupun sekunder. Pada pengumpulan data dan pencarian jurnal digunakan pencarian berbasis online seperti Pubmed, Science Direct, dan Google Scholar. Hasil dari penelitian ini yaitu desain faktorial, desain faktorial lengkap, desain faktorial fraksional, desain Plackett-burman, *central composite design*, *box-Behnken designs*, dan desain campuran merupakan desain eksperimen yang dapat digunakan dalam pengembangan dan formulasi sediaan farmasi.

**Kata Kunci:** Desain eksperimen, *quality by design*, formulasi

### ABSTRACT

To develop high-quality pharmaceutical products, traditional approaches based on univariate or trial-and-error methods that cause some problems such as non-reproducible methods, high costs, and time-consuming. To overcome this drawback, a new concept of experimental design has been applied. Experimental design is a statistical method that is widely used in the pharmaceutical industry in the implementation of quality by design. This method is used to establish quantitative relationships between potential critical parameters (related to the product, process, method) and the determined response (e.g. product quality). Based on the description, the formulation of the problem in this study is what experimental design methods can be used in the development and formulation of pharmaceutical preparations?. This research was conducted using Journal review method with literature study. Collection techniques with various scientific literature both primary and secondary. In the announcement of data and Journal searches used online-based searches such as Pubmed, Science Direct, and Google Scholar. The results of this study are factorial design, complete factorial design, fractional factorial design, Plackett-burman design, central composite design, box-Behnken designs, and mixed design are experimental designs that can be used in the development and formulation of pharmaceutical preparations.

**Keywords :** Design of experiments; quality by design; formulation

© 2023 Jurnal Riset Farmasi Unisba Press. All rights reserved.

## A. Pendahuluan

Berbagai teknologi terlibat dalam formulasi sediaan farmasi. Formulator menghadapi beberapa tantangan teknis yang kompleks selama pengembangan formulasi. Formulasi yang baik harus mudah dibuat, stabil secara kimia, dan memiliki umur simpan yang baik, keamanan yang tinggi, dan bioavailabilitas yang baik. Selain itu, banyak persyaratan kualitas dan khusus yang harus dipenuhi karena keselamatan pasien dan kemanjuran produk terkait dengan kualitas produk farmasi. Dalam industri farmasi, permintaan terhadap pengembangan produk dan proses produksi terjadi terus menerus untuk memenuhi persyaratan standar dan meningkatkan kualitas produk. Dengan menggunakan desain eksperimen, seseorang dapat mempelajari pengaruh setiap variabel formulasi terhadap responnya dan juga interaksi antar faktor sehingga dapat menentukan variabel kritis. Selanjutnya, perumusan dapat dioptimalkan menggunakan desain eksperimen dengan memilih tingkat variabel kritis. Dengan menggunakan pendekatan ini, proses manufaktur juga dapat dioptimalkan sehingga berkontribusi pada peningkatan dan validasi proses yang sukses dan efisien serta menghasilkan kualitas produk yang tinggi [1].

*Quality by Design* (QbD) adalah pendekatan yang membantu dalam mencapai produk standar dan kualitas yang dibutuhkan dan diterima oleh berbagai badan pengawas. Dalam konteks QbD, proses pengembangan formulasi didekati secara sistematis dan proaktif, dengan fokus pada pemahaman hubungan antara kinerja produk, atribut produk, dan proses manufaktur [2]. QbD berfokus pada pengoptimalan proses pengembangan, pembuatan, dan pengendalian obat untuk meningkatkan keamanan, kemanjuran, dan kualitas keseluruhannya. Penerapan QbD memberikan pengetahuan dan pemahaman ilmiah untuk mendukung pengembangan sediaan farmasi [3].

Desain eksperimen faktorial (DEF) merupakan metode statistika yang digunakan secara luas di industri farmasi dalam implementasi QbD [4]. DEF adalah metode yang berharga dalam pengembangan sediaan farmasi, proses, dan metode pengujian. Metode ini digunakan untuk membangun hubungan kuantitatif antara parameter kritis potensial (terkait dengan produk, proses, metode) dan respons yang ditentukan (misalnya kualitas produk). Penerapan desain eksperimen faktorial dalam pengembangan farmasi memiliki beberapa tujuan, antara lain [5]:

1. Mengidentifikasi faktor kritis yang mempengaruhi kualitas produk atau proses.
2. Menentukan pengaturan optimal untuk faktor-faktor kritis untuk mencapai kualitas yang diinginkan.
3. Mengevaluasi interaksi antara faktor kritis dan pengaruhnya terhadap kualitas produk atau proses.
4. Mengurangi jumlah eksperimen yang diperlukan untuk mengoptimalkan produk atau proses.

Rancangan eksperimen dapat berupa rancangan *one factor at a time* (OFAT) atau rancangan faktorial. Desain OFAT melibatkan memvariasikan satu faktor pada satu waktu sambil menjaga semua faktor lainnya tetap konstan, sedangkan desain faktorial melibatkan berbagai faktor secara bersamaan. Desain faktorial lebih disukai daripada desain OFAT karena dapat mengidentifikasi interaksi antar faktor dan memberikan lebih banyak informasi dengan eksperimen yang lebih sedikit [1].

Desain eksperimen faktorial adalah pendekatan sistematis untuk melakukan eksperimen dengan memanfaatkan prinsip-prinsip sains dan statistik, yang membantu membangun hubungan antara faktor input dan respons output. Dengan kata lain, metode ini membantu dalam menelusuri hubungan sebab-akibat di antara faktor input dan respons output yang dihasilkan [6].  $2^k$  faktor adalah rancangan faktorial yang hanya terdiri dari dua level. Level ini dapat bersifat kuantitatif, seperti dua nilai suhu, tekanan, atau waktu atau pun bersifat kualitatif, seperti dua mesin dan dua operator. Replikasi lengkap dari desain seperti itu membutuhkan  $2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$  eksperimen dan disebut desain faktorial  $2^k$ . Desain  $2^k$  sangat berguna di tahap awal penelitian, ketika terdapat banyak kemungkinan faktor untuk diselidiki. Misalkan terdapat tiga faktor yaitu A, B, dan C masing-masing pada dua level, maka rancangan tersebut disebut rancangan faktorial  $2^3$  [7].

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Metode desain eksperimen apa saja yang dapat digunakan dalam pengembangan dan

formulasi sediaan farmasi?'. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini yaitu mengetahui metode desain eksperimen yang dapat digunakan dalam pengembangan dan formulasi sediaan farmasi.

## **B. Metode Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode review jurnal berdasarkan studi pustaka. Studi pustaka merupakan teknik pengumpulan berbagai literatur ilmiah baik primer maupun sekunder. Pustaka primer mencakup jurnal-jurnal yang terkait serta pustaka sekunder sebagai pustaka pendukung yang didapatkan dari buku-buku sebagai acuan. Pada pengumpulan data dan pencarian jurnal digunakan pencarian berbasis online seperti Pubmed, Science Direct, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan desain eksperimen dan formulasi.

## **C. Hasil Penelitian dan Pembahasan**

### **Desain Eksperimen**

Desain eksperimen adalah metode terstruktur dan terorganisir untuk menentukan hubungan antara faktor input ( $x_i$  – variabel independen) yang mempengaruhi satu atau lebih respon output ( $y$  – variabel dependen), melalui pembentukan model matematis ( $y = f(x_i)$ ). Dalam pendekatan desain eksperimen, faktor input yang dikontrol secara sistematis divariasikan untuk menentukan pengaruhnya terhadap respons output, yang memungkinkan penentuan faktor input yang paling penting, identifikasi pengaturan faktor input yang mengarah ke respons output yang dioptimalkan, dan penjelasan interaksi antara faktor input [3].

### **Kelebihan Desain Eksperimen**

Desain eksperimen memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan OFAT, diantaranya [5]:

- a. Memberikan informasi yang lebih akurat dan tepat.
- b. Beberapa faktor potensial dapat dipelajari secara bersamaan, sistematis dan cepat.
- c. Hubungan yang kuat antara *critical processing parameters* (CPP) dan/atau *critical material attributes* (CMA) dengan *critical quality attributes* (CQA) dapat ditetapkan.
- d. Desain eksperimen dapat membantu untuk menyaring variabel. Artinya dari berbagai faktor dapat ditentukan faktor-faktor yang signifikan.
- e. Variabel dengan pengaruh respons yang paling kecil dan/atau sangat signifikan dapat ditentukan dengan bantuan analisis statistik.
- f. Desain yang efektif membantu menghasilkan sediaan farmasi yang berkualitas.
- g. Efisiensi penelitian yang tinggi, peningkatan kualitas dan keamanan produk.
- h. Mengukur hubungan antara faktor (input) dan tanggapan (output).
- i. Dapat membantu mengurangi biaya produksi.
- j. DoE membantu mencapai target atau tujuan dalam waktu singkat.

### **Jenis Desain Eksperimen**

#### **Desain faktorial**

Desain faktorial (FD) awalnya digunakan pada abad ke-19 oleh John Bennet Lawes dan Joseph Henry Gilbert. Desain faktorial memungkinkan efek dari beberapa faktor dan bahkan interaksi di antara mereka ditentukan dengan jumlah percobaan yang sama seperti yang diperlukan untuk menentukan salah satu dari efek itu sendiri dengan derajat yang sama. Eksperimen faktorial adalah eksperimen di mana semua level dari faktor tertentu digabungkan dengan semua level dari setiap faktor lain dalam eksperimen. Ini umumnya didasarkan pada model matematika tingkat pertama. Desain faktorial merupakan salah satu metode yang efektif untuk menguji efek interaksi [8-10].

### Desain faktorial lengkap

Desain faktorial lengkap adalah jenis desain eksperimen yang digunakan untuk mempelajari pengaruh beberapa faktor pada variabel respons. Dalam desain faktorial lengkap, semua kemungkinan kombinasi faktor dan levelnya diuji, memungkinkan identifikasi efek utama dan interaksi antar faktor [3]. Rancangan faktorial paling sederhana adalah rancangan 2 faktorial, di mana dua faktor dianggap masing-masing pada dua tingkat, mengarah ke empat percobaan, yang terletak di ruang faktor 2 dimensi di sudut persegi panjang. Jika ada 3 faktor, masing-masing pada dua tingkat, diperlukan delapan percobaan yang terletak di sudut-sudut kubus ortogonal pada ruang 3 dimensi. Jika jumlah faktor dan levelnya besar, maka jumlah eksperimen yang diperlukan untuk menyelesaikan desain faktorial juga besar [11].

### Desain faktorial fraksional

Desain faktorial fraksional merupakan bagian dari desain faktorial lengkap yang relevan, biasanya  $\frac{1}{2}$  atau  $\frac{1}{4}$  dari faktorial lengkap. Metode ini biasanya digunakan ketika jumlah faktor melebihi 4-5, untuk tujuan *screening* [12]. Desain ini memiliki resolusi rendah karena jumlah percobaan yang lebih sedikit. Meskipun desain ini ekonomis dalam hal jumlah percobaan, kemampuan untuk membedakan beberapa efek faktor sebagian dikorbankan oleh pengurangan jumlah percobaan [13].

### Desain Plackett-Burman

Desain Plackett-Burman adalah desain faktorial lengkap dua tingkat khusus yang digunakan secara umum untuk *screening* faktor. Desain ini umumnya digunakan ketika *screening* sejumlah besar faktor, jika akan menelusuri efek dari 7 faktor maka harus menunjukkan empat faktor dummy. Desain ini terbukti menjadi desain *screening* yang efektif ketika hanya efek utama yang menarik. Mereka secara ekonomis mendeteksi efek utama yang besar, dengan asumsi semua interaksi dapat diabaikan jika dibandingkan dengan beberapa efek utama [13].

### Central composite design (Box-Wilson design)

*Central composite design* (CCD) merupakan desain yang dikembangkan oleh Box dan Wilson. CCD merupakan desain yang dinyatakan lebih baik dengan mencakup keunggulan desain faktorial lengkap dan desain faktorial fraksional. Metode ini terdiri dari desain faktorial  $+2k$  dan desain faktorial fraksional. Untuk respons nonlinier yang membutuhkan model orde kedua, CCD menjadi metode yang paling sering digunakan. CCD dua faktor identik dengan  $3^2$  desain faktorial dengan domain eksperimental persegi panjang pada  $\alpha = \pm 1$ . Di sisi lain, domain eksperimental berbentuk bola untuk  $\alpha = \pm\sqrt{2}$  [13].

### Box-Behnken designs (BBD)

Desain yang dibuat khusus, BBD hanya membutuhkan tiga level untuk setiap faktor yaitu -1, 0 dan +1. Metode ini menggunakan 15 percobaan yang dijalankan dengan tiga faktor pada tiga level. BBD lebih ekonomis daripada CCD karena membutuhkan lebih sedikit percobaan. [13].

### Desain campuran

Desain campuran adalah jenis desain eksperimental yang digunakan untuk mempelajari pengaruh beberapa komponen pada variabel respon. Dalam desain campuran, komponen digabungkan dalam proporsi yang berbeda untuk membuat campuran, dan pengaruh proporsi pada variabel respon dipelajari. Tingkat dari berbagai komponen dapat divariasikan dengan batasan bahwa jumlah totalnya tidak boleh lebih dari satu. Dalam campuran dua komponen, hanya 1 level faktor yang dapat divariasikan secara independen, sedangkan dalam campuran tiga komponen, hanya level dua faktor yang dapat divariasikan secara independen. Ada beberapa jenis desain campuran, yang paling populer adalah desain simpleks. Simpleks adalah gambar sisi- $n$  yang paling sederhana dalam ruang dimensi  $(n-1)$ . Ini direpresentasikan sebagai garis

lurus untuk dua komponen, sebagai segitiga 2-D untuk tiga komponen, sebagai tetrahedron 3-D untuk empat komponen dan seterusnya. Titik-titik desain terdistribusi secara merata di atas ruang faktor dan membentuk kisi [3,13].

### **Penentuan Desain Eksperimen**

Penentuan desain eksperimen merupakan bagian terpenting dari proses desain eksperimen, memilih desain eksperimen yang sesuai sangat penting untuk keberhasilan penelitian. Pilihan desain eksperimen bergantung pada sejumlah aspek, termasuk sifat masalah dan/atau studi (misalnya, *screening*, pengoptimalan, atau studi *robustness*), faktor dan interaksi yang akan dipelajari (misalnya, empat, enam, atau sembilan faktor, dan efek utama atau interaksi dua arah), dan sumber daya yang tersedia (misalnya, waktu, tenaga kerja, biaya, dan bahan). Menggunakan pengetahuan sebelumnya tentang suatu produk atau percobaan sebelumnya untuk mengidentifikasi kemungkinan interaksi antara parameter proses input sebelum melakukan percobaan juga memainkan peran penting dalam memilih desain percobaan yang sesuai [14].

### **Analisis Statistika**

Setelah data dikumpulkan sesuai dengan desain yang dipilih, hasilnya harus dianalisis menggunakan metode statistik sehingga dapat ditarik kesimpulan yang objektif. Banyak paket perangkat lunak tersedia untuk membantu, termasuk yang membantu pengguna memilih desain hingga yang melakukan analisis statistik, melaporkan hasil, dan menghasilkan model matematika. Salah satu model tersebut adalah ANOVA, yang merupakan metode statistik berdasarkan uji F untuk menilai signifikansi istilah model. Setelah kesesuaian istilah-istilah tersebut dan model keseluruhan memenuhi pemeriksaan ANOVA, langkah selanjutnya adalah menentukan apa yang tidak dapat dimodelkan [14].

### **Perangkat Lunak Yang Tersedia untuk Desain Eksperimen**

Ada sejumlah perangkat lunak yang tersedia yang digunakan untuk implementasi desain eksperimen. Penggunaan perangkat lunak untuk desain eksperimen membuat solusi analisis yang lebih mudah, lebih cepat, dan ekonomis. Desain eksperimen membantu seseorang untuk meningkatkan akurasi, menghindari pemborosan bahan kimia, dan juga membantu seseorang meminimalkan waktu yang dihabiskan untuk mengembangkan produk dan metode baru. Beberapa paket software yang umum digunakan adalah Design Expert, Minitab, Statistica, JMP, OPTIMA, CAMO, R-Tutorial, SigmaXL, Statgraphics Centurion, ReliaSoft, dan R-Studio. Beberapa di antaranya tersedia secara gratis dan beberapa berbayar [5].

### **Metodologi Penggunaan Desain Eksperimen**

Tahapan penggunaan desain eksperimen dapat diringkas dalam langkah-langkah berikut [15]:

1. Penentuan tujuan  
Tujuan penelitian menjadi titik kritis dalam pemilihan desain percobaan, faktor atau variabel, tingkat dan tanggapan yang tepat.
2. Pemilihan *critical quality attributes* (CQA)  
CQA adalah hasil atau tanggapan dari eksperimen yang dilakukan, yang dapat bervariasi berdasarkan tujuan. CQA membantu mencapai target penelitian.
3. Pemilihan faktor dan levelnya  
Faktor dipelajari untuk menentukan pengaruh dan intensitas pengaruhnya terhadap respons. Faktor dapat terdiri dari dua jenis seperti atribut material dan/atau parameter pemrosesan. Level adalah rentang yang harus dipilih untuk faktor tertentu. Biasanya dua atau lebih nilai dalam rentang dapat dipilih.

4. Pemilihan rancangan percobaan  
Berdasarkan tujuan, faktor dan levelnya maka desain eksperimen yang sesuai dapat dipilih.
5. Melakukan percobaan  
Setelah pemilihan desain yang sesuai, rencana eksperimen diperoleh, berdasarkan eksperimen yang dilakukan dan tanggapan diperoleh. Di sini tanggapan dikumpulkan dengan bantuan CQA.
6. Analisis data atau tanggapan yang diperoleh  
Tanggapan yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan metode statistik seperti analisis regresi, uji-t Student dan analisis varians (ANOVA).
7. Kesimpulan  
Setelah data dianalisis, kesimpulan yang sesuai dibuat berdasarkan rekomendasi yang diambil.
8. Ruang desain  
Berdasarkan kriteria dan nilai keinginan, komposisi perangkat lunak yang disarankan dibentuk sebelumnya secara praktis. Tes konfirmasi lebih lanjut dilakukan untuk memvalidasi kesimpulan dan rekomendasi

### Aplikasi Desain Eksperimen dalam Formulasi

Aplikasi desain eksperimen dalam formulasi sediaan farmasi dipertimbangkan oleh Marlow dan Shangraw pada tahun 1967, setelah itu ada tren peningkatan implementasi desain eksperimen dalam penelitian farmasi [5]. Beberapa contoh terbaru dari berbagai jenis desain yang diterapkan dalam pengembangan produk dan proses farmasi diberikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Aplikasi desain eksperimen dalam formulasi

No	Formulasi	Desain eksperimen	Tujuan	Referensi
1	Transdermal patch	Box-Behnken Design	Optimasi formula mikro emulsi	[16]
2	Pengembangan patch dengan iontophoretic drug delivery	Central Composite Design	Meneliti dampak formulasi dan variabel elektronik pada perembesan Tacrine	[17]
3	Tablet immediated release	Desain faktorial fraksional	Meneliti dampak relatif dari sifat bahan aktif farmasi, metode pengolahan, dan variabilitas eksipien pada atribut mutu produk obat	[18]
4	<i>Drug loaded microsponge incorporated in gel base</i>	Desain faktorial lengkap	Optimasi formula	[19]
5	Tablet	Desain campuran	Optimasi formula	[20]
6	Eksipien Mikronisasi	Desain faktorial lengkap	Pengaruh tekanan penggilingan, tekanan injektor, dan laju umpan pada atribut partikulat serbuk mikron yang diperoleh dari nilai ukuran yang berbeda	[21]
7	Tablet extended release	Desain faktorial lengkap	Persiapan dan peningkatan tablet bromopride dosis rendah rilis diperpanjang	[22]

### D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan desain faktorial, desain faktorial lengkap, desain faktorial fraksional, desain Plackett-burman, *central composite design*, *box-*

*Behnken designs*, dan desain campuran merupakan desain eksperimen yang dapat digunakan dalam pengembangan dan formulasi sediaan farmasi.

#### Daftar Pustaka

- [1] Mirani A. G., & Patravale V. B. (2016). *Design Of Experiments: Basic Concepts and Its Application in Pharmaceutical Product Development*, in: Pharmaceutical Product Development. New York: CRC Press – Taylor & Francis Group.
- [2] Pramod, K., Tahir, M. A., Charoo, N. A., Ansari, S. H., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical Product Development: A Quality by Design Approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), 129–138.
- [3] Fukuda, I. M., Pinto, C. F. F., Moreira, C. S., Saviano, A. M., & Lourenço, F. R. (2018). Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54, 1–16.
- [4] Politis, S. N., Colombo, P., Colombo, G., & Rekkas, D. M. (2017). Design of Experiments (DoE) in Pharmaceutical Development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(6), 889–901.
- [5] Dhoot, A. S., Fernandes, G. J., Naha, A., Rathnanand, M., & Kumar, L. (2019). Design of Experiments in Pharmaceutical Development. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53(8), 730-735.
- [6] Singh, B., Kumar, R., & Ahuja, N. (2005). Optimizing Drug Delivery Systems Using Systematic "Design of Experiments." Part I: Fundamental Aspects. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 22(1), 27–105.
- [7] Montgomery, D. C. (2001). *Design and Analysis of Experiments* (5<sup>th</sup> ed.). New York: John Wiley & Sons, Inc.
- [8] Lewis, G. A., & Mathieu, D. (1999). *Pharmaceutical Experimental Design*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- [9] Rani, P., & Veesam. (2013). Full Factorial Design in The Formulation of Lamotrigine Suspension Using Locust Bean Gum. *International Journal of Chemical Sciences*, 11(2), 751-760.
- [10] Kumar, S. R., Yagnesh, S. N. T., & Kumar, G. V. (2017). Optimization of Ibuprofen Fast Dissolving Tablets Employing Starch Xanthate Using 2<sup>3</sup> Factorial Design. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 9(5), 51-59.
- [11] Vaddemukkala, Y., Syed, M., & Srinivasarao. (2015). A Research Article on Optimization of Olmesartan Tablet Formulation by 2<sup>3</sup> Factorial Design. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, 4(4), 188–195.
- [12] Montgomery, D. C. (2013). *Design and Analysis of Experiments* (8<sup>th</sup> ed.). New York: John Wiley Sons, Inc.
- [13] Khanam, N., Alam, M. I., Md Yusuf Ali, Q. M. A. I., & Siddiqui, A. (2018). A Review on Optimization of Drug Delivery System with Experimental Designs. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(2), 7–12.
- [14] Gujral, G., Kapoor, D., & Jaimini, M. (2018). An Updated Review on Design of Experiment (DoE) in Pharmaceuticals. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 8(3), 147-152.
- [15] Guo, H., & Mettas, A. (2012). Design of Experiments and Data Analysis, in *Proceedings of Reliability and Maintainability Symposium* (San Jose, CA, USA).
- [16] Naeem, M., Rahman, N. U., Khan, J. A., Sehti, A., & Nawaz, Z. (2013). Development and Optimization of Microemulsion Formulation Using Box-Behnken Design for Enhanced Transdermal Delivery of Lornoxicam. *Latin American Journal of Pharmacy*, 32(8), 1196-1204.
- [17] Patel, N., Jain, S., Madan, P., & Lin, S. (2016). Application of Design of Experiments for Formulation Development and Mechanistic Evaluation of Iontophoretic Tacrine Hydrochloride Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(11), 1894–1902.
- [18] Kushner, J., Langdon, B. A., Hicks, I., Song, D., Li, F., Kathiria, L., Kane, A., Ranade, G., & Agarwal, K. (2014). A Quality-by-Design Study for An Immediate-Release Tablet Platform: Examining the Relative Impact of Active Pharmaceutical Ingredient Properties,

- Processing Methods, and Excipient Variability on Drug Product Quality Attributes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(2), 527–538.
- [19] Kumar, P. M., & Ghosh, A. (2017). Development and Evaluation of Silver Sulfadiazine Loaded Microsponge Based Gel for Partial Thickness (Second Degree) *Burn Wounds*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of The European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 96, 243–254.
- [20] Chavez, P. F., Lebrun, P., Sacré, P. Y., De Bleye, C., Netchacovitch, L., Cuypers, S., Mantanus, J., Motte, H., Schubert, M., Evrard, B., Hubert, P., & Ziemons, E. (2015). Optimization of A Pharmaceutical Tablet Formulation Based on A Design Space Approach and Using Vibrational Spectroscopy as PAT Tool. *International Journal of Pharmaceutics*, 486(1-2), 13–20.
- [21] Shariare, M., Matas, M., York, P., & Shao, Q. (2011). The Impact of Material Attributes and Process Parameters on The Micronisation of Lactose Monohydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 408(1-2), 58-66.
- [22] Ferreira, G. N., Silva, M. G. R., Fraga, A. G. M., da Silva, L. C. R. P., Lira, L. M., Rodrigues, C. R., Castro, H. C., de Sousa, V. P., & Cabral, L. M. (2014). Preparation and Scale up of Extended-Release Tablets of Bromopride. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(2), 291–300.