

PENDEKATAN *QUALITY BY DESIGN* (QbD) DALAM VALIDASI PROSES GRANULASI DALAM PRODUKSI SEDIAAN TABLET

Dede J. Oktaviani, Sriwidodo

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

jihanoktaviani16@gmail.com

diserahkan 30/07/2021, diterima 18/11/2021

ABSTRAK

Industri farmasi disyaratkan untuk melakukan pengendalian aspek kritis kegiatan melalui validasi sepanjang siklus hidup produk dan proses. Selain itu, industri farmasi bertujuan untuk memproduksi produk yang aman, efektif, dan bermutu dengan biaya seminimal mungkin. Pendekatan tradisional yang selama ini diterapkan memiliki risiko menyebabkan produk di luar spesifikasi. Pendekatan *Quality by Design* (QbD) menjadi pilihan untuk mengatasi permasalahan tersebut. Dalam proses produksi tablet, proses granulasi merupakan proses awal yang penting yang memengaruhi kualitas produk akhir sehingga diperlukan validasi proses yang tepat untuk mengontrol prosesnya. Artikel *review* ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait penerapan pendekatan QbD dalam validasi proses granulasi dalam produksi sediaan tablet. Metode yang dilakukan yaitu penelusuran pustaka dari *database* yang tersedia secara *online* dari Google Scholar. Hasil yang diperoleh berdasarkan *review* yaitu dengan adanya penerapan QbD pada validasi proses granulasi menghasilkan kualitas granul yang konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan pada *design space* yang telah dibuat, begitupun dengan kualitas tablet yang dihasilkan. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pendekatan QbD yang diterapkan dalam validasi proses produksi dapat mengurangi variabilitas yang terdapat dalam proses produksi sehingga diperoleh produk dengan kualitas mutu yang konsisten.

Kata Kunci: *Quality by Design* (QbD), validasi proses, granulasi, tablet

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is required to control critical aspects of its activities through validation throughout the product and process life cycle. Moreover, the pharmaceutical industry aims to produce safe, effective, and quality products at the lowest possible cost. The traditional approach that has been applied so far has the risk of causing the product to be out of specification. The Quality by Design (QbD) approach is an option to overcome these problems. In the tablet production, granulation process is an important initial process that affects the quality of the final product, so proper process validation is needed to control the process. This review article aims to provide information regarding the application of the QbD approach in the validation of the granulation process in the production of tablets. The method used is a literature search from online databases such as Google Scholar. The results obtained based on the review are that the application of QbD in the validation of the granulation process produces consistent granul quality and fulfils the acceptance criteria in the design space that has been made, as well as the quality of the tablets. Therefore, it can be concluded that the QbD approach applied in the validation of the production process can reduce the variability in the production process so that a consistent quality product is obtained.

Keywords: *Quality by Design* (QbD), process validation, granulation, tablet

PENDAHULUAN

Secara tradisional, proses produksi produk farmasi dioperasikan di bawah kondisi operasi yang telah ditentukan sebelumnya dan tanpa memandang sumber variabilitas yang berasal dari hulu seperti dari bahan mentah atau dari kondisi pada saat berjalannya proses. Industri farmasi memproduksi suatu produk farmasi menggunakan skema *batch processing* dengan pengujian pengawasan mutu dilakukan pada sampel dari hasil tahapan proses tertentu selama produksi dan produk jadi. Pendekatan konvensional ini telah berhasil menunjukkan kualitas produk farmasi selama beberapa tahun kebelakang. Akan tetapi, proses produksi suatu produk farmasi merupakan suatu proses yang kompleks dan dikontrol oleh hubungan multi-faktor antara bahan baku dan parameter proses meningkatkan pengembangan produk farmasi, produksi, dan penjaminan kualitas melalui inovasi dalam pengembangan produk dan proses, analisis proses, dan kontrol proses. Oleh karena itu, pendekatan tradisional tersebut dalam kasus yang ekstrim dapat menyebabkan produk di luar spesifikasi yang tidak dapat dipasarkan dan harus dimusnahkan atau produksi ulang jika produk jadi tidak memenuhi *Target Product Profile* (TPP) (Aksu *et al*, 2013; Huang *et al*, 2009; Wu *et al*, 2009; Lourenço *et al*, 2012).

Sementara itu, industri farmasi memiliki tujuan untuk memproduksi produk yang memenuhi kriteria keamanan, efikasi, dan mutu dengan biaya seminimal mungkin. Pada pelaksanaannya, industri farmasi harus menerapkan kaidah *Good Manufacturing Practices* (GMPs) untuk mencapai tujuan tersebut. Di Indonesia, industri farmasi harus mengikuti kaidah Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang mana terdapat berbagai aspek yang harus diterapkan oleh industri farmasi, salah satunya validasi. Validasi merupakan proses terdokumentasi yang membuktikan bahwa

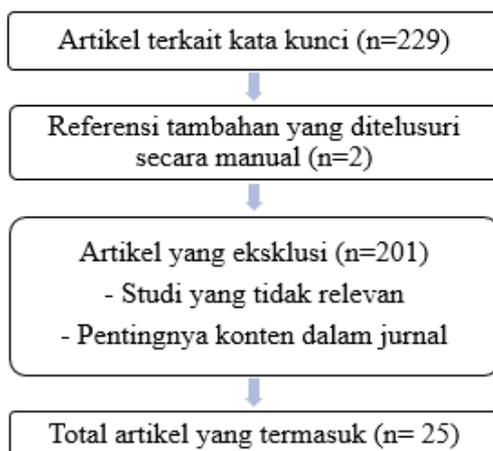
prosedur, proses, peralatan, material, aktivitas, atau sistem sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan dan konsisten (BPOM RI, 2018; Ahir *et al*, 2014).

Dalam CPOB, industri farmasi disyaratkan untuk melakukan pengendalian aspek kritis kegiatan melalui kualifikasi dan validasi sepanjang siklus hidup produk dan proses. Untuk memenuhi persyaratan tersebut, penerapan pendekatan *Quality by Design* (QbD) menjadi pilihan karena pendekatan ini mencakup peningkatan pemahaman proses kritis dan kualitas produk berdasarkan *quality risk management* selama siklus hidup produk untuk menjamin konsistensi mutu (BPOM RI, 2018; Garcia *et al*, 2008; Aksu *et al*, 2013).

Dalam proses produksi tablet, granulasi menjadi proses awal yang penting karena proses pencetakan tablet dipengaruhi oleh karakteristik granul seperti sifat alir, kelembapan, kompresibilitas, distribusi ukuran partikel, dan sebagainya (Djuris *et al*, 2013). Penerapan QbD dalam proses produksi tablet, khususnya granulasi, telah diterapkan dalam beberapa tahun terakhir untuk mengurangi variabilitas yang diamati pada kualitas granul. Pada *review* artikel ini akan dibahas mengenai penerapan QbD dalam validasi proses granulasi dalam produksi sediaan tablet. Adapun tujuan dari *review* artikel ini ialah untuk memberikan informasi bagaimana hasil kualitas granul yang didapatkan dengan penerapan pendekatan QbD ini.

METODE

Metode yang dilakukan yaitu penelusuran Pustaka dari database yang tersedia secara online dari Google Scholar menggunakan kata kunci *Qbd approach, process validation, granulation, tablet. Database* yang diperoleh tersebut, lalu dirangkum sedemikian rupa serta dibuat suatu kesimpulan.



Gambar 1. Diagram alir proses pemilihan artikel untuk jurnal

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pendekatan Quality by Design (QbD)

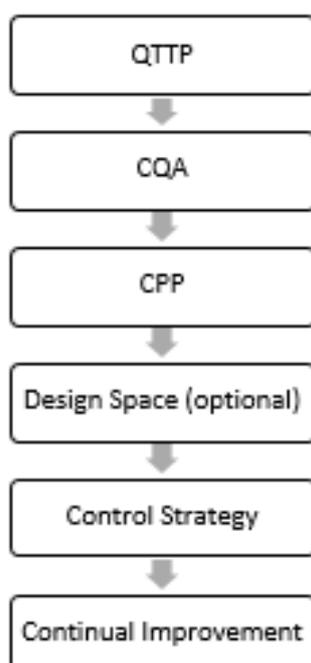
QbD didefinisikan sebagai pendekatan sistematis untuk pengembangan yang dimulai dengan penetapan tujuan, penekanan pemahaman produk, pemahaman proses dan pengendalian proses berdasarkan ilmu pengetahuan dan manajemen risiko mutu. Tujuan utama dari QbD adalah untuk memahami produk dan pengendalian proses dengan alat yang efektif agar produk obat dapat diproduksi pada keadaan yang terkontrol untuk menjamin mutu yang konsisten. QbD

diimplementasikan dengan bantuan beberapa elemen yang ditampilkan pada Gambar 2 (Gupta and Fuloria, 2012; Kanuri, 2016; Ravikanth *et al*, 2015).

Berikut merupakan komponen-komponen yang tercakup dalam QbD, yaitu:

3.1. QTTP

QTTP merupakan istilah yang merupakan perpanjangan alami dari *Target Product Profile* (TPP) untuk kualitas. QTTP merupakan dasar desain untuk pengembangan produk. Secara sederhana dapat dikatakan sebagai spesifikasi



Gambar 2. Alur sederhana QbD

produk yang diinginkan. QTTP dapat memandu formulator untuk menetapkan strategi formulasi dan menjaga upaya formulasi tetap efisien. QTTP terkait dengan identitas, penetapan kadar, bentuk sediaan, kemurnian, dan stabilitas pada label. Suatu desain produk obat, dikembangkan dan diproduksi didasarkan pada QTTP dengan spesifikasi (seperti kriteria penerimaan disolusi) yang sesuai dengan kondisi *in-vivo* yang diinginkan dari produk (Roy, 2012; Bhitre *et al*, 2013).

3.2. CQA

Sifat atau karakteristik fisika, kimia, biologi, atau mikrobiologis atau karakteristik yang harus berada dalam rentang batas yang sesuai untuk memastikan kualitas produk yang diinginkan. CQA ditentukan berdasarkan skrining awal dan studi literatur melalui *risk assessment* (Bhitre *et al*, 2013).

3.3. CPP

Parameter proses yang variabilitasnya berdampak pada CQA. Oleh karena itu, harus dipantau atau dikendalikan untuk memastikan proses menghasilkan kualitas yang diinginkan. CPP memiliki dampak langsung pada CQA. Fase pertama ialah untuk mengidentifikasi CPP yang memungkinkan. Evaluasi memperhitungkan pengetahuan eksperimental serta pengalaman praktis. Beberapa operasi proses mungkin sulit atau memiliki rentang operasi yang sempit untuk mengoptimalkan variabel. Oleh karena itu, hanya parameter yang secara potensial memengaruhi CQA atau *Active Pharmaceutical Ingredients* (API) yang diperhitungkan untuk analisis lebih lanjut sebagai CPP (Bhitre *et al*, 2013).

3.4. Design Space

Kombinasi multidimensi dan interaksi

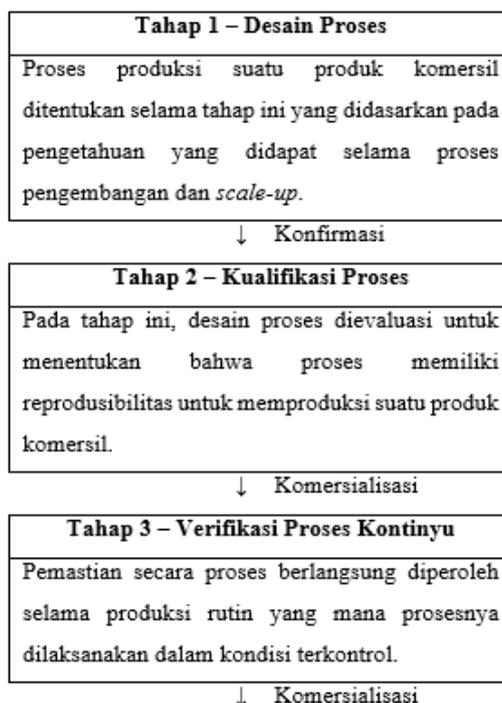
variabel input (seperti atribut material) dan parameter proses yang telah ditentukan untuk memberikan jaminan mutu. Selama pengembangan proses produksi, diketahui bahwa proses pencampuran, pencampuran lubrikan, dan pencetakan memiliki dampak terhadap perilisan obat yang bermutu sehingga proses-proses ini masuk ke dalam *design space* (Das *et al*, 2017; Bhitre *et al*, 2013).

3.5. Control Strategy

Serangkaian kontrol yang direncanakan, yang diturunkan dari pemahaman produk dan proses yang menjamin kinerja proses dan mutu produk. *Control strategy* ditetapkan melalui penilaian risiko yang memperhitungkan kekritisan CQA dan *capability process*. Kontrol dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait dengan zat aktif dan bahan produk obat, kondisi pengoperasian fasilitas dan peralatan, kontrol dalam proses, spesifikasi produk jadi, dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian (Das *et al*, 2017; Bhitre *et al*, 2013).

Validasi Proses Produksi

Validasi proses merupakan bukti terdokumentasi yang memberikan jaminan bahwa suatu proses akan menghasilkan produk yang sesuai spesifikasi dan atribut mutu yang telah ditetapkan sebelumnya secara konsisten. Validasi proses merupakan elemen kunci dalam penjaminan mutu produk farmasi karena pengujian produk akhir tidaklah cukup untuk menjamin mutu dari produk jadi. Alasan utama untuk mengoptimalkan dan memvalidasi proses produksi produk dan proses pendukung adalah terkait jaminan mutu, penekanan biaya produksi, dan regulasi dari pemerintah yang harus diikuti. Tujuan dari validasi proses ialah untuk menciptakan proses produksi yang kuat yang secara konsisten menghasilkan



Gambar 3. Tahapan Validasi Proses (FDA, 2011)

produk dengan variasi yang memenuhi kriteria mutu termasuk kemurnian, identitas, dan potensi (Patel *et al*, 2015; Elsie and Augustine, 2002; Patni *et al*, 2013).

Validasi proses meliputi serangkaian kegiatan yang berlangsung selama siklus hidup produk dan proses. Validasi proses terbagi menjadi tiga tahap seperti yang dijelaskan pada Gambar 3 (FDA, 2011).

Validasi merupakan proses yang berkelanjutan dan terus berkembang. Validasi proses yang terdiri dari studi secara teoritis dan metode yang sangat mendasar hingga hal yang lebih kompleks tentang kinerja sistem dan proses. Ruang lingkupnya meliputi pengontrolan revisi dokumen, pelatihan, dan pemeliharaan sistem dan proses. Validasi adalah metode untuk membangun dan mempertahankan mutu. Siklus hidupnya dimulai dari penentuan proses, penentuan sistem, sistem memenuhi kebutuhan proses, pemenuhan kualitas sistem, sistem memenuhi persyaratan yang ditetapkan, pemenuhan kualitas proses, dan validasi lanjutan. Siklus ini termasuk dalam 3 tahapan utama validasi proses sesuai Gambar 2

dengan penjelasan sebagai berikut (FDA, 2011; Paruchuri *et al*, 2012):

- **Tahap 1: Desain Proses**

Pada tahap validasi proses ini dilakukan pengembangan dasar ilmiah untuk karakterisasi proses komersial. Pengetahuan proses diperoleh, didokumentasikan, dan ditentukan melalui studi pada skala laboratorium dan skala pilot. Sumber variabilitas diidentifikasi dan dipahami sehubungan dengan kualitas produk dan keselamatan pasien. Penilaian risiko juga dilakukan untuk menentukan tingkat manajemen dan pengendalian yang diperlukan untuk sumber variabilitas. CPP dan CPA diidentifikasi dan dievaluasi melalui analisis *multivariat*, kemudian dilakukan penilaian efek dari skala risiko. Metodologi *Design of Experiment* (DOE) digunakan untuk melakukan pemodelan mekanistik untuk menetapkan desain proses dan *operation space* yang mengonfirmasi rentang operasi yang dapat diterima untuk parameter kontrol kritis proses. Kontrol proses dibuat untuk mengelola CPP dan variabilitas input proses (seperti CPA).

- **Tahap 2: Kualifikasi Proses**

Pengujian yang dilakukan pada tahap validasi proses ini menegaskan bahwa desain proses mampu membuat produk obat pada skala komersial sesuai dengan parameter CPP dan CPA yang dikembangkan pada tahap 1. Hasil kualifikasi proses didokumentasikan dalam protokol validasi yang mencakup kondisi manufaktur, parameter operasi, batasan pemrosesan, dan input bahan baku. Protokol juga mencakup data yang akan dikumpulkan dan bagaimana hal tersebut akan dievaluasi, pengujian yang akan dilakukan untuk setiap tahapan proses produksi yang signifikan, kriteria penerimaan untuk pengujian tersebut, rencana pengambilan sampel termasuk titik pengambilan sampel dan jumlah sampel, dan frekuensi pengambilan sampel secara statistik. Tahapan kualifikasi proses ini didokumentasikan dalam laporan validasi proses yang merangkum pengujian beserta hasil dan kesesuaiannya dengan harapan dapat mengkonfirmasi konsistensi berjalannya proses produksi.

- **Tahap 3: Verifikasi Proses Kontinyu**

Tahap ini secara sederhana dapat digambarkan sebagai “mempertahankan validasi”. Kegiatan pemeliharaan pada tahap 3 ini harus sepadan dengan risiko yang diidentifikasi untuk produk dan proses. Kontrol ini harus dapat

mengakomodasi perubahan yang diperkirakan dapat terjadi pada bahan, peralatan, personel, dan perubahan lain sepanjang siklus hidup komersial produk berdasarkan analisis risiko. Tahap ini diharapkan untuk program berkelanjutan untuk mengumpulkan dan menganalisis data proses, termasuk tren proses, bahan yang datang, bahan dalam proses, dan produk jadi. Data yang diperoleh harus dianalisis menggunakan prinsip statistik oleh personel terlatih. Tahap ini bertujuan untuk memverifikasi bahwa proses dalam keadaan terkendali dan dapat dilakukan secara konsisten serta sesuai dengan proses yang diuji selama tahap kualifikasi proses.

Penerapan QbD dalam Validasi Proses Granulasi dalam Produksi Tablet

Dalam penerapan QbD, hal utama yang dilakukan ialah memahami produk dan proses. QbD secara sederhana sama dengan tahap 1 validasi proses yaitu Desain Proses. Untuk melakukan validasi proses, penting untuk menentukan atribut mutu kritis dan variabel kontrol sehingga QbD ini sangat membantu dalam persiapan desain proses dalam validasi proses produksi (Gupta and Fuloria, 2012; Kanuri, 2016; Ravikanth *et al*, 2015). Secara umum, berikut merupakan elemen QbD yang tercakup dalam tahapan produksi tablet:

Tabel 1. Pendekatan QbD dalam Validasi Proses Produksi Sediaan Tablet

	Elemen	Referensi
QTTP	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bentuk sediaan dan desain bentuk sediaan 2. Kekuatan sediaan 3. Rute pemberian 4. Sistem wadah penutup 5. Atribut fisika dan kimia lainnya yang berdampak pada pelepasan obat (seperti disolusi) 6. Persyaratan mutu dan kemurnian produk obat 7. Aspek farmakokinetik 	(Chaudari <i>et al</i> , 2014; Bhitre <i>et al</i> , 2013; Roy, 2012).

	Elemen	Referensi
CQA dan CPP	<p>Pencampuran</p> <p>CPP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tipe <i>Mixer</i> 2. Urutan penambahan bahan 3. Kapasitas <i>Mixer</i> 4. Waktu dan kecepatan pengadukan <p>CQA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian 2. Keceragaman campuran 3. Distribusi ukuran partikel 4. <i>Bulk/Tap Density</i> 5. Sifat alir <p>Granulasi</p> <p>CPP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kecepatan, konfigurasi, dan penempatan <i>impeller</i> 2. Kecepatan, konfigurasi, dan penempatan <i>chopper</i> 3. Konsentrasi dan jumlah pengikat (granulasi basah) 4. Kecepatan penambahan pengikat (granulasi basah) 5. Kecepatan mixing 6. Lubrikasi <p>CQA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Keceragaman campuran 2. Sifat alir 3. Kelembapan 4. Distribusi ukuran partikel <p>Pengeringan</p> <p>CPP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suhu inlet dan outlet, volume aliran, <i>dew point</i> 2. Suhu produk 3. Suhu <i>exhaust</i> air dan alirannya 4. Sifat <i>filter</i> dan ukuran 5. Waktu pengeringan 6. Kapasitas alat <p>CQA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sifat alir 2. <i>Bulk/Tap Density</i> 3. Kelembapan 4. Residu pelarut <p>Pencetakan</p> <p>CPP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kekuatan dan kecepatan pencetakan 2. Desain, berat, dan vibrasi hopper 3. Bobot dan tebal tablet 4. Kedalaman pengisian 5. Kekuatan ejeksi <p>CQA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian 2. Variasi bobot 3. Kekerasan 4. Friabilitas 5. Waktu hancur 6. Keceragaman kandungan 7. Pengujian (identifikasi zat aktif) 8. Disolusi 	(Bhitre <i>et al</i> , 2013; Kanuri, 2016; Jena <i>et al</i> , 2010; Sharma, 2012; Sharma and Agarwal, 2015; Lakshmana <i>et al</i> , 2014).

	Elemen	Referensi
<i>Design Space</i>	<p>Pencampuran Homogenitas pencampuran dikontrol dengan evaluasi keseragaman kandungan dengan <i>design space</i> pada rentang 95–105% dan standar deviasi <2%. Keseragaman kandungan akan berpengaruh terhadap akurasi dan presisi dosis pada tablet.</p> <p>Pencampuran Lubrikan <i>Design space</i> dari waktu pencampuran lubrikan ditetapkan setelah validasi proses pada produksi skala komersial. Setelah interval waktu yang ditentukan, sampel diambil untuk keseragaman kandungan.</p> <p>Pencetakan Tekanan pencetakan 3-5 Kg/cm² telah terbukti menghasilkan tablet dengan kualitas yang sesuai sehingga kisaran tekanan ini ditetapkan dalam <i>design space</i>. Tekanan pencetakan mempengaruhi kekerasan tablet.</p> <p>Spesifikasi Produk Akhir Spesifikasi produk akhir digunakan untuk menjamin keamanan dan efikasi selama masa simpan. Kadar air telah ditetapkan sebagai komponen dalam <i>design space</i> untuk mengontrol <i>assay</i>, keseragaman kandungan, disolusi, dan pengotor hasil hidrolisis zat aktif dapat diidentifikasi.</p>	(Das <i>et al</i> , 2017; Bhitre <i>et al</i> , 2013; Kanuri, 2016).
Control Strategy	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Procedural control</i> 2. <i>In Process Control</i> 3. Evaluasi dalam perilsan lot 4. Monitoring proses 5. Karakterisasi 6. Pengujian 7. Uji komparabilitas 8. Uji stabilitas 9. Kontrol dalam perilsan batch: <ul style="list-style-type: none"> • Disolusi: ukuran partikel dari substansi obat dan kekerasan tablet dapat memengaruhi laju disolusi. Perlu konfirmasi pola laju disolusi tablet. • Keseragaman kandungan: berdasarkan pada homogenitas pencampuran. Perlu dipastikan pencampuran yang tepat. • Packing 	(Das <i>et al</i> , 2017; Bhitre <i>et al</i> , 2013; Kanuri, 2016).

Granulasi menjadi proses kritis dalam produksi tablet dimana proses pencetakan tablet bergantung pada karakteristik granul seperti sifat alir, kelembapan, kompresibilitas, distribusi ukuran partikel, dan sebagainya (Djuris *et al*, 2013). Adapun pendekatan QbD yang telah diterapkan dalam validasi proses granulasi dalam produksi sediaan tablet terangkum dalam Tabel 2.

Berdasarkan data tersebut dapat digambarkan bahwa dengan adanya penerapan pendekatan QbD dalam validasi proses granulasi pada produksi sediaan tablet menunjukkan hasil

kualitas granul yang konsisten dengan hasil yang memenuhi syarat yang telah ditentukan dalam *design space*. Kualitas granul yang baik berpengaruh pada hasil produk jadi yang dihasilkan. Berdasarkan data tersebut, produk jadi yang dihasilkan juga memiliki kualitas yang konsisten antar *batch*-nya karena memenuhi kriteria penerimaan yang telah ditentukan dalam *design space*. Oleh karena itu, hasil validasi proses dengan menerapkan pendekatan QbD ini dapat digunakan untuk produksi komersial karena memiliki reproduktibilitas yang baik.

Tabel 2. Pendekatan QbD dalam Validasi Proses Granulasi dalam Produksi Sediaan Tablet

Proses	Design Space	Batch	Control Factors	Response Factors	Kesimpulan
Granulasi Kering Tablet Mirabegon	<ul style="list-style-type: none"> Roller pressure: $20 \leq x \leq 80$ bar Roller gap: $1.2 \leq x \leq 2.4$ mm Mill screen size: $0.6 \leq x \leq 1.4$ mm Ribbon density: ≥ 1.00 g/cc Index Carr Granul: <16 Keseragaman kandungan Granul: 2.9% Kekerasan tablet: ≥ 11 kp Friabilitas tablet: <1.0% Keseragaman kandungan tablet: <5.0% 	I	<ul style="list-style-type: none"> Roller pressure: 50 bar Roller gap: 1.8 mm Mill screen size: 1.0 mm 	CQA Granul <ul style="list-style-type: none"> Ribbon density: 1.108 g/cc Index Carr Granul: 11.8 Keseragaman kandungan Granul: 2.7% CQA Tablet <ul style="list-style-type: none"> Kekerasan tablet: 11.30 kp Friabilitas tablet: 0.29% Keseragaman kandungan tablet: 3.0% 	QbD mengembangkan strategi kontrol untuk memastikan kualitas produk (Jang <i>et al</i> , 2020).
		II	<ul style="list-style-type: none"> Roller pressure: 50 bar Roller gap: 1.8 mm Mill screen size: 1.0 mm 	CQA Granul <ul style="list-style-type: none"> Ribbon density: 1.125 g/cc Index Carr Granul: 11.8 Keseragaman kandungan Granul: 3.5% CQA Tablet <ul style="list-style-type: none"> Kekerasan tablet: 11.50 kp Friabilitas tablet: 0.25% Keseragaman kandungan tablet: 3.1% 	
		III	<ul style="list-style-type: none"> Roller pressure: 50 bar Roller gap: 1.8 mm Mill screen size: 1.0 mm 	CQA Granul <ul style="list-style-type: none"> Ribbon density: 1.122 g/cc Index Carr Granul: 11.8 Keseragaman kandungan Granul: 2.6% CQA Tablet <ul style="list-style-type: none"> Kekerasan tablet: 11.40 kp Friabilitas tablet: 0.24% Keseragaman kandungan tablet: 2.5% 	

Proses	Design Space	Batch	Control Factors	Response Factors	Kesimpulan
Granulasi Basah Tablet Salbutamol Sulfat	<ul style="list-style-type: none"> • %LOD: <2% • Sifat alir: Baik • Kadar granul: 95.0-105.0% • Bobot rata-rata: 248-252 mg • Waktu hancur: 5-7 menit • Kekerasan: 4.0-4.5 kg/cm² • Ketebalan: 1.80-2.20 mm • Disolusi: 95.0-105.0% 	I	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Impeller speed:</i> 80 rpm • <i>Impeller speed during discharging:</i> kecepatan lambat • Waktu granulasi: 20 menit 	<p>CQA Granul</p> <ul style="list-style-type: none"> • %LOD: 0.982% • Sudut istirahat: 32.95 • <i>Bulk density:</i> 0.62 • <i>Tapped density:</i> 0.69 • Kompresibilitas: 10.144% • Sifat alir: Baik • Kadar granul: 98.59% <p>CQA Tablet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bobot rata-rata: 250.78 mg • Waktu hancur: 5 menit 53 detik • Kekerasan: 4.35 kg/cm² • Ketebalan: 2.13 mm • Disolusi: 96.28% 	Hasil validasi proses dapat digunakan untuk meningkatkan produktivitas karena kualitasnya konsisten (Bhitre <i>et al</i> , 2013).
		II	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Impeller speed:</i> 80 rpm • <i>Impeller speed during discharging:</i> kecepatan lambat • Waktu granulasi: 20 menit 	<p>CQA Granul</p> <ul style="list-style-type: none"> • %LOD: 1.219% • Sudut istirahat: 33.64 • <i>Bulk density:</i> 0.59 • <i>Tapped density:</i> 0.67 • Kompresibilitas: 11.94% • Sifat alir: Baik • Kadar granul: 99.26% <p>CQA Tablet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bobot rata-rata: 250.23 mg • Waktu hancur: 6 menit 21 detik • Kekerasan: 4.12 kg/cm² • Ketebalan: 2.16 mm • Disolusi: 102.73% 	
		III	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Impeller speed:</i> 80 rpm • <i>Impeller speed during discharging:</i> kecepatan lambat 	<p>CQA Granul</p> <ul style="list-style-type: none"> • %LOD: 1.186% • Sudut istirahat: 34.64 • <i>Bulk density:</i> 0.56 • <i>Tapped density:</i> 0.64 	

Proses	Design Space	Batch	Control Factors	Response Factors	Kesimpulan
			<ul style="list-style-type: none"> Waktu granulasi: 20 menit 	<ul style="list-style-type: none"> Kompresibilitas: 12.5% Sifat alir: Baik Kadar granul: 101.39% <p>CQA Tablet</p> <ul style="list-style-type: none"> Bobot rata-rata: 250.97 mg Waktu hancur: 6 menit 07 detik Kekerasan: 4.41 kg/cm² Ketebalan: 2.24 mm Disolusi: 102.73% 	

Berdasarkan data tersebut dapat digambarkan bahwa dengan adanya penerapan pendekatan QbD dalam validasi proses granulasi pada produksi sediaan tablet menunjukkan hasil kualitas granul yang konsisten dengan hasil yang memenuhi syarat yang telah ditentukan dalam *design space*. Kualitas granul yang baik berpengaruh pada hasil produk jadi yang dihasilkan. Berdasarkan data tersebut, produk jadi yang dihasilkan juga memiliki kualitas yang konsisten antarbatch-nya karena memenuhi kriteria penerimaan yang telah ditentukan dalam *design space*. Oleh karena itu, hasil validasi proses dengan menerapkan pendekatan QbD ini dapat digunakan untuk produksi komersial karena memiliki reproduktibilitas yang baik untuk setiap proses produksinya.

SIMPULAN

Granul yang dihasilkan dengan menerapkan pendekatan QbD dalam proses validasi proses granulasinya menunjukkan hasil yang konsisten. Pendekatan QbD yang diterapkan dalam validasi proses produksi dapat mengurangi variabilitas yang terdapat dalam proses produksi sehingga diperoleh produk dengan kualitas mutu yang konsisten.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahir, K. B., K. D. Singh, S. P. Yadav, H. S. Patel, and C. B. Pohyari. 2014. Overview of Validation and Basic Concepts of Process Validation. *Sch. Acad. J. Pharm.* 3(2): 178.
- Aksu, B., A. Paradkar, M. de Matas, O. Ozer, T. Guneri, and P. York. 2013. A quality by design approach using artificial intelligence techniques to control the critical quality attributes of ramipril tablets manufactured by wet granulation. *Pharmaceutical Development and Technology.* 18(1): 236-245.
- Bhitre, M. J., A. V. Ingale, and R. A. Mene. 2013. Implementation of Quality by Design to the Process Validation with Risk-Based Approach for Quality Assurance of Salbutamol Sulphate Tablets. *IJPRS.* 2(1).
- BPOM RI. 2018. *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan No. 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik.* Jakarta : BPOM RI.
- Chaudhari, R. A., A. Pingle, C. Chaudhari, C. Yewale, and A. Kantilal. 2014. Quality by Design (QbD): An Emerging Paradigm For Development of Pharmaceuticals. *Int. J. Pharm.* 4(2): 138-146.

- Das, P., S. R. Mishra, and B. S. Nayak. 2017. The Colossal Role of QbD and PAT Tools in the Pharmaceutical Process Automation. *Int J Pharma Res Health Sci.* 5(6): 1909-1914.
- Djuris, J., D. Medarevic, M. Krstic, Z. Djuric, and S. Ibric. 2013. Application of Quality by Design Concepts in the Development of Fluidized Bed Granulation and Tableting Processes. *Journal of Pharmaceutical Science.* 1-14.
- Elsie, J. and O. Augustine. 2002. An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Control in Drug Development. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 1(2): 115-122.
- FDA. 2011. *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices.* United States: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
- Garcia, T., G. Cook, and R. Nosal. 2008. Nosal R. PQLI key topics– criticality, design space and control strategy. *J Pharm Innov.* 3: 60-68.
- Gupta, A. and N. K. Fuloria. 2012. Short Review on Quality by Design: A New Era of Pharmaceutical Drug Development. *International Journal of Drug Development and Research.* 4(3): 19-26.
- Huang, J., G. Kaul, C. Cai, R. Chatlapalli, P. Hernandez-Abad, K. Gosh, and Nagi. 2009. Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development. *Int. J. Pharm.* 382: 23-32.
- Jang, E. H., Y. S. Park, and D. H. Choi. 2020. Investigation of the effects of materials and dry granulation process on the mirabegron tablet by integrated QbD approach with multivariate analysis. *Powder Technology.*
- Jena, S., G. Arjun, N. V. A. K. Ravipati, D. S. Kumar, and D. Banji. 2010. Industrial Process Validation of Solid Dossage Forms – An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 4(2): 145-153.
- Kanuri, P. 2016. Science and Risk Based Approach to the Process Validation Link from Quality by Design to Process Validation. *IJPSR.* 7(3): 914-929.
- Lakshmana, P. S., T. N. K. Suriyaprakash, K. Ruckmani, and R. Thirumurugan. 2014. Concepts of Process Validation in Solid Dosage Form [Tablet] An Overview SAJ. *Pharma Pharmacology.* 1(1): 1-12.
- Lourenço, V., D. Lochmann, G. Reich, J. C. Menezes, T. Herdling, and J. Schewitz. 2012. A Quality by Design Study Applied to An Industrial Pharmaceutical Fluid Bed Granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 81: 438-447.
- Paruchuri, R., S. Trivedi, G. Pavuluri, B. Prasanthi, and S. M. Kumar. 2012. Process Validation of Finasteride Tablets. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical, and Biological Sciences.* 2(1): 11-28.
- Patel, C., D. Desal, and A. K. Setha. 2015. Process Validation of Arthemether and Lumefenantrine 80/480 mg Tablet. *Pharma Science Monitor.* 6(1): 233-243.
- Patni, M. P., A. Singh, and A. Kumar. 2013. Review on Process Validation of Famciclovir 500 mg Tablets. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology, and Chemistry.* 2(3): 569-584.
- Ravikanth, K., K. Anil, T. Deepak, S. Anirudh, H. Sudheer, et al. 2015. Quality Assurance by Effective Manufacturing Process Validation. *International Journal of*

- Pharmaceutical Quality Assurance*. 6(4): 109-113.
- Roy, S. 2012. Quality by design: A Holistic Concept of Building Quality in Pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*. 3(2): 100-108.
- Sharma, T. 2012. Basic Aspects of Process Validation of Solid Oral Dosage Form. *International Journal of Pharmaceutical Erudition*. 1(4): 1-15.
- Sharma, M. and S. Agarwal. 2015. Prospective Validation A Review. *The Pharma Innovation Journal*. 4(3): 1-7.
- Wu, H., M. Tawakkul, M. White, and M.A. Khan. 2009. Quality-by-Design (QbD): An integrated multivariate approach for the component quantification in powder blends. *Int. J. Pharm.* 372: 39-48.