

## EVALUASI TREN ANALISIS DATA *PRODUCT QUALITY REVIEW* (PQR) PADA SEDIAAN INJEKSI METHYLERGOMETRINE DI INDUSTRI FARMASI A

Ani Nurfalalah<sup>1\*</sup>, Nyi Mekar Saptarini<sup>2</sup>

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup>Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

ani18002@mail.unpad.ac.id

diserahkan 08/05/2023, diterima 06/07/2023

### ABSTRAK

Industri farmasi harus menghasilkan obat berkualitas sesuai dengan tujuan penggunaannya. Suatu obat harus memiliki efikasi, manfaat, aman, serta mempunyai mutu yang konsisten yang dapat diwujudkan dengan menerapkan aspek Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Salah satu proses penerapannya dapat dilakukan dengan pengkajian mutu produk atau disebut dengan *Product Quality Review*. *Product Quality Review* merupakan evaluasi yang dilakukan secara berkala terhadap semua produk obat farmasi. Tujuan PQR adalah untuk menilai dan membuktikan standar mutu masing-masing produk obat tetap terjamin serta untuk mengidentifikasi tren dan perbaikan yang diperlukan. Pada proses pengolahan data PQR untuk sediaan Injeksi Methylergometrine dilakukan terhadap 11 *batch record* dengan parameter kritis yang digunakan yaitu pH, keseragaman volume, dan kadar bahan zat aktif. Metode yang digunakan yaitu penginputan data mentah pada *Software Open Office*, manajemen data, dan analisis data. Hasil evaluasi yang diperoleh dari ketiga parameter kritis yang digunakan dalam produksi Injeksi Methylergometrine masih dapat diterima dan layak dilakukan dengan tetap adanya suatu perbaikan yang berkesinambungan untuk mencapai kapabilitas yang sesuai persyaratan ( $\geq 1,33$ ) sehingga dapat menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi dan stabil.

Kata Kunci: Industri farmasi, CPOB, *Product Quality Review* (PQR).

### ABSTRACT

*The pharmaceutical industry must produce quality drugs according to their intended uses. A drug must have efficacy, benefits, safety, and consistent quality, which can be realized by applying aspects of Good Medicine Manufacturing Practice (GMP). One of the implementation processes can be carried out by assessing product quality, or what is called a Product Quality Review. Product Quality Review is a periodic evaluation of all pharmaceutical drug products. The purpose of PQR is to assess and prove that the quality standards of each drug product are maintained and to identify trends and improvements that are needed. In the PQR data processing for Methylergometrine Injection, 11 batch records were used with the critical parameters, namely pH, volume uniformity, and levels of active ingredients. The method used is inputting raw data into Open Office Software, followed by data management and analysis. Evaluation results obtained from the three critical parameters used in the production of Methylergometrine Injection are still acceptable and feasible with continuous improvement to achieve capabilities that meet the requirements ( $\geq 1.33$ ) so that products that meet specifications and are stable can be produced.*

Keywords: Pharmaceutical industry, GMP, *Product Quality Review* (PQR).

## PENDAHULUAN

Di era Industri 4.0, kualitas menjadi indikator penting bagi kelangsungan industri farmasi. Industri farmasi harus menghasilkan obat yang bermutu tinggi sesuai tujuan penggunaannya (Suharman dan Murti, 2013). Obat harus menunjukkan khasiat, kegunaan, keamanan dan kualitas yang konsisten, yang dapat dicapai dengan menerapkan prinsip *Good Medicine Manufacturing Practice* (GMP). Salah satu proses pelaksanaannya dapat berupa penilaian mutu produk atau yang disebut pengendalian atau evaluasi mutu produk (WHO, 2014; Oztemel dan Gursev, 2018).

Pengawasan mutu produk merupakan penilaian berkala terhadap semua obat farmasi terdaftar, termasuk produk ekspor. Tujuannya untuk menilai dan membuktikan bahwa standar mutu masing-masing obat terjamin dengan melihat konsistensi proses produksi dari awal hingga akhir. bahan, bahan pengemas dan produk akhir, serta meninjau dan mengidentifikasi tren dan perbaikan yang diperlukan (Haleem *et al.*, 2015; BPOM RI, 2018).

Penilaian mutu produk dilakukan minimal setahun sekali (untuk produk *fast moving*) dan dua tahun sekali (untuk produk *slow moving*) untuk menilai baku mutu masing-masing obat berdasarkan data yang dikumpulkan setiap tahunnya. (WHO, 2014). *Review* produk ini merupakan faktor penting yang dibutuhkan setiap industri farmasi untuk mengontrol kualitas obat yang dihasilkannya. jika obatnya tidak baik, maka industri farmasi harus melakukan pemantauan berkala (Vora *et al.*, 2015).

Dengan adanya PQR, implementasi aspek Sistem Mutu di Industri Farmasi dapat diwujudkan. Pada kesempatan kali ini penulis akan mengolah, menganalisis dan mengevaluasi data PQR pada sediaan Injeksi Methylergometrine sebagai salah

saturn sediaan yang diutamakan untuk dianalisis datanya pada awal tahun 2023 dengan melihat data di tahun sebelumnya yaitu tahun 2022. Parameter kritis yang digunakan dalam pengolahan data PQR pada sediaan Injeksi Methylergometrine diantaranya pH, keseragaman volume, dan kadar bahan zat aktif. Ketiga parameter kritis dipilih karena memiliki tingkat risiko yang tinggi ketika digunakan oleh pasien.

## METODE

Penelitian ini dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

### 1. Melakukan Input Data Mentah Pada *Software Open Office*

Data mentah yang diinput dari *batch record* Injeksi Methylergometrine, dimasukkan pada *sheet* yang berbeda yaitu dibagi menjadi 4 *sheet* masing-masing yang terdiri dari *sheet* (Bahan, produksi, hasil IPC, dan QC) (Nurmesa dan Sriwidodo. 2019).

### 2. Manajemen Data

Manajemen data dilakukan untuk mendeteksi kesalahan pada penginputan data, sehingga akan mempermudah dan mengurangi *error* saat melakukan proses analisis data pada tahapan selanjutnya (Nurmesa dan Sriwidodo. 2019).

### 3. Analisis Data (Grafik)

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *Software Minitab*, di mana data yang diolah merupakan parameter kritis pada produk Injeksi Methylergometrine yang terdapat pada data QC, seperti pH, keseragaman volume, dan kadar. Ketiga jenis parameter tersebut dipilih karena memiliki risiko tinggi jika terdapat penyimpangan yaitu dapat mengurangi mutu sediaan injeksi dan berbahaya ketika digunakan oleh pasien (Bass, L., 2007; Shah *et al.*, 2015).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

*Product Quality Review* merupakan salah satu penerapan aspek penerapan manajemen mutu yang sebelumnya telah diatur dalam Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) sebagai suatu upaya industri farmasi untuk meningkatkan konsistensi proses dan kualitas produk secara keseluruhan yang harus dilakukan secara berkala, dituangkan dalam bentuk laporan tertulis minimal satu tahun sekali sesuai dengan ketentuan CPOB dan berdasarkan spesifikasi produk (HSA, 2013; BPOM 2018).

Analisis data PQR dilakukan tiap satu tahun sekali apabila dalam satu tahun produk tersebut diproduksi  $\geq 10$  *batch*, namun jika  $\leq 10$  *batch* maka akan dilakukan setiap 2 tahun sekali. Pengolahan dan analisis data PQR pada Injeksi Methylergometrine yang diproduksi pada tahun 2022 yaitu sebanyak 11 *batch record*.

Pada penginputan data mentah, data yang dimasukkan pada *sheet* bahan terdiri dari nomor dokumen, *batch size*, tanggal manufaktur (dari tanggal dimulainya penimbangan bahan pada catatan pengolahan *batch record*), bahan awal dan bahan kemas (dimasukkan nomor Analisa yang terdapat pada daftar permintaan material). Data yang dimasukkan pada *sheet* produksi terdiri dari tanggal tahapan produksi, nama mesin, hasil sterilisasi, *mixing*, pengisian, pengemasan primer dan sekunder (Jaiprakash dan Sangwan, 2014).

Data yang dimasukkan pada *sheet* hasil IPC terdiri dari hasil pemerian produk, volume, tinggi ampul, dan hasil *sealing*. Pada hasil yang diinput berupa angka harus memperhatikan tanda pada angka yang diinput (Sangshetti *et al.*, 2017).

Pada manajemen data yang dilakukan untuk memastikan bahwa data yang akan dianalisis memiliki format yang seragam, benar serta lengkap, dilakukan *clearing data* atau penyeragaman format seperti memperhatikan

tanda koma (,) pada data yang diinput. Jika terdapat tanda koma pada angka ribuan maka harus dihilangkan, kemudian jika terdapat tanda koma pada angka desimal maka harus diganti dengan tanda titik (.). Kemudian terdapat pembuatan data rentang, proses ini dilakukan menggunakan aplikasi *WPS Office Spreadsheet* yang akan memudahkan saat menganalisis grafik yang didapatkan (Sanjeevaiah dan Munaga, 2017).

Pada proses pengolahan data PQR untuk sediaan Injeksi Methylergometrine, parameter kritis yang digunakan yaitu pH, keseragaman volume, dan kadar bahan zat aktif. Penentuan parameter kritis dari suatu sediaan tentunya berbeda-beda, pada sediaan injeksi ini parameter pH, keseragaman volume, dan kadar bahan zat aktif dijadikan parameter kritis karena ketiga jenis parameter tersebut sangat berisiko tinggi karena jika terdapat penyimpangan, dapat mengurangi mutu dan berdampak merugikan ketika sediaan tersebut digunakan oleh pasien. Sehingga semua penyimpangan yang ditemukan perlu didokumentasikan dan dilaporkan, salah satunya dengan pencatatan dalam *Product Quality Review* yang mencakup pembahasan terkait penyebab terjadinya penyimpangan, tindakan korektif, dan tindakan preventif yang dapat dilakukan untuk menghasilkan kualitas produk yang lebih baik lagi (WHO, 2007; Shah *et al.*, 2015).

Pengolahan parameter-parameter saat proses analisis data PQR dibuat studi kapabilitas. Kapabilitas proses merupakan analisis variabilitas relatif terhadap persyaratan atau spesifikasi suatu sediaan, yang digunakan dalam membantu pada saat pengembangan produksi untuk menghilangkan atau mengurangi banyak variabilitas. Kapabilitas proses ini bertujuan untuk menentukan apakah suatu proses produksi sediaan tersebut stabil dan kapabel (Esni, 2017;

Rimantho dan Athiyah, 2019).

Pada analisis data PQR terdapat dua jenis kapabilitas yang digunakan yaitu Cp (*Process Capability*) dan Cpk (*Process Capability Index*) kemudian untuk performance terdapat Pp (*Process Performance*) dan Ppk (*Process Performance Index*) (EFMHACA, 2014). Parameter Cp dan Cpk mempertimbangkan faktor standar deviasi dalam satu kelompok. Sedangkan nilai Pp dan Ppk dihitung dengan mempertimbangkan standar deviasi secara keseluruhan (Gausepohl, 2013).

Nilai Cpk dan Ppk digunakan untuk melihat perbandingan variasi terhadap spesifikasi dengan memperhatikan posisi variasi terhadap spesifikasi. Sedangkan nilai Cp dan Pp digunakan untuk melihat perbandingan variasi terhadap spesifikasi, tanpa melihat posisi variasi terhadap spesifikasi atau dengan kata lain Cp dan Pp hanya bergantung pada lebar variasi data dan lebar spesifikasi, namun Cpk dan Ppk bergantung juga posisi dari populasi data terhadap spesifikasi. Adapun kapabilitas dilihat apabila didapatkan data yang berdistribusi normal sedangkan untuk *performance* didapatkan apabila data yang dihasilkan tidak berdistribusi normal. Sehingga jika didapatkan data yang tidak berdistribusi tidak normal terdapat alternatif lain untuk mengatasinya yaitu dengan melakukan transformasi data sehingga berdistribusi normal dan analisis statistik lebih lanjut yaitu menggunakan analisis data *non-normal distribution* seperti *2-Parameter Exponential*, *Smallest Extreme Value*, *Largest Extreme Value*, *Weibull* dan lain-lain sehingga diperoleh hasil analisis yang lebih baik dan dapat dipertimbangkan (HSA, 2013; Hendrawan, 2017).

Cp dan Cpk dikenal sebagai indeks kapabilitas untuk jangka pendek, sedangkan Pp dan Ppk sebagai indeks kinerja untuk jangka panjang. Dalam pengambilan nilai variasi prosesnya, Cpk mengambil dari variasi *subgroup*,

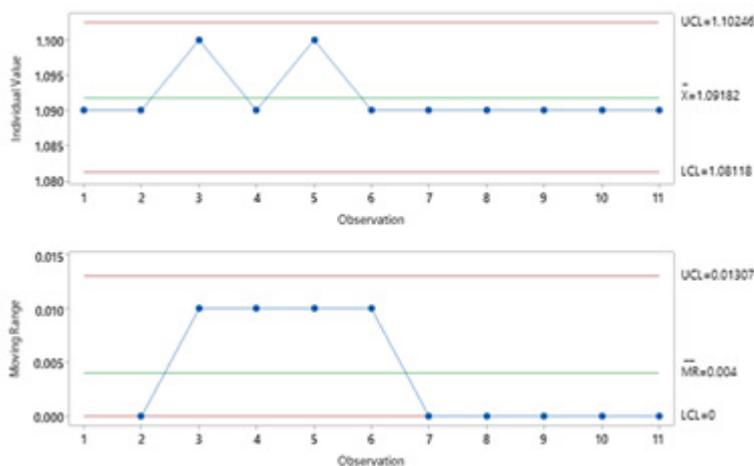
sedangkan Pp/Ppk dihitung dengan variasi yang diambil dari semua data. Nilai Cpk yang baik adalah bernilai  $\geq 1,33$  artinya, Cpk di atas 1,33 tingkat kesesuaian proses di atas 99% yang berarti proses yang dilakukan *capable* atau sangat stabil. Jika nilai Cpk pada rentang 1,00 – 1,33 prosedur atau mutu proses masih baik dan dapat diterima. Apabila nilai Cpk yang dimiliki oleh produk bernilai di bawah 1,00 maka dapat dikatakan bahwa proses yang dialami oleh produk tersebut bermasalah dan cukup banyak produk yang tidak memenuhi spesifikasi (Ningrum dan Ananta, 2020).

Hasil analisis data tiap parameter kritis yang digunakan untuk sediaan Injeksi Methylergometrine dapat dilihat pada Gambar 1-6.

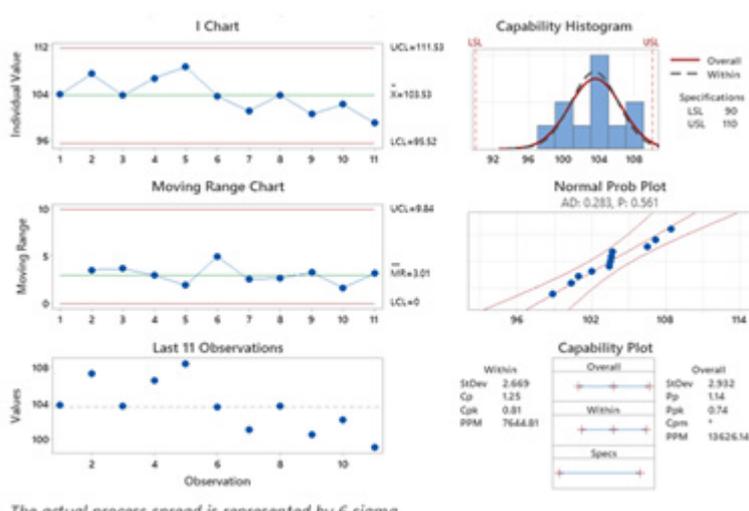
#### *Hasil Analisis pH*

Dari hasil analisis pH pada sediaan Injeksi Methylergometrine seperti pada Gambar 1, didapatkan grafik yang terkontrol artinya tidak ada data yang *out of trend* atau dengan kata lain nilai yang diperoleh masih dalam rentang UCL (*Upper Control Limit*) dan LCL (*Lower Control Limit*) yaitu 3,1130-3,2088 dengan nilai rata-rata  $3,1609 \pm 0,01$ . Selanjutnya pada hasil analisis data *Normal Prob Plot* didapatkan data yang berdistribusi normal karena nilai P (taraf kepercayaan) yang diperoleh sebesar 0,187 ( $>0,05$ ) artinya data paling banyak berada di daerah rata-rata dan simetris. Kemudian untuk hasil analisis *Capability Plot* dapat dilihat pada Gambar 1 menunjukkan adanya grafik *capability histogram* berbentuk lengkung dan sempit dengan didapatkan nilai Cpk sebesar 7,08 artinya data tersebut *capable* karena menghasilkan nilai Cpk  $\geq 1,33$ . Dari hasil analisis ketiga faktor tersebut parameter pH terkontrol dengan baik yang didukung oleh variasi data yang memadai dan





Gambar 4. I-MR Chart of Volume



The actual process spread is represented by 6 sigma.

Gambar 5. Proses Capability Report for (%) Zat Aktif

data yang stabil serta kapabilitas yang sangat baik menandakan prosedur proses produksi Injeksi Methylergometrine sudah stabil.

#### Hasil Analisis Keseragaman Volume

Berdasarkan data hasil analisis volume pada sediaan Injeksi Methylergometrine seperti pada Gambar 1, diperoleh grafik yang terkontrol artinya tidak ada data yang *out of trend* atau dengan kata lain nilai yang diperoleh masih dalam rentang UCL (*Upper Control Limit*) dan LCL (*Lower Control Limit*) yaitu 1,08118-1,10246 dengan nilai rata-rata  $1,09182 \pm 0,003$ . Kemudian untuk melihat taraf kepercayaan atau nilai P pada parameter volume ini tidak menggunakan *Normal Prob Plot* seperti pada Gambar 2 melainkan

menggunakan *Weibull Prob Plot* seperti pada Gambar 3. Hal ini dikarenakan pada analisis menggunakan distribusi normal didapatkan nilai P yang sangat kecil yaitu 0,005 ( $<0,05$ ). Sehingga untuk mengatasi hal tersebut dilakukan perbaikan dengan melakukan analisis statistik lebih lanjut seperti menggunakan analisis data *non-normal distribution* salah satunya yaitu *Weibull*.

Dalam penyesuaian menggunakan transformasi distribusi, digunakan analisis identifikasi distribusi, di mana pemilihan grafik yang akan dianalisis dilihat dari hasil taraf kepercayaan (nilai P) yang paling mendekati 0,05, untuk analisis volume dari hasil yang diperoleh lebih disarankan menggunakan *Weibull Prob Plot* karena nilai P yang diperoleh lebih mendekati

0,05 dibandingkan dengan yang lain. Dengan menggunakan *Weibull Prob Plot* didapatkan nilai P atau tingkat kepercayaan lebih baik daripada menggunakan *Normal Prob Plot* yaitu sebesar 0,01 (mendekati 0,05).

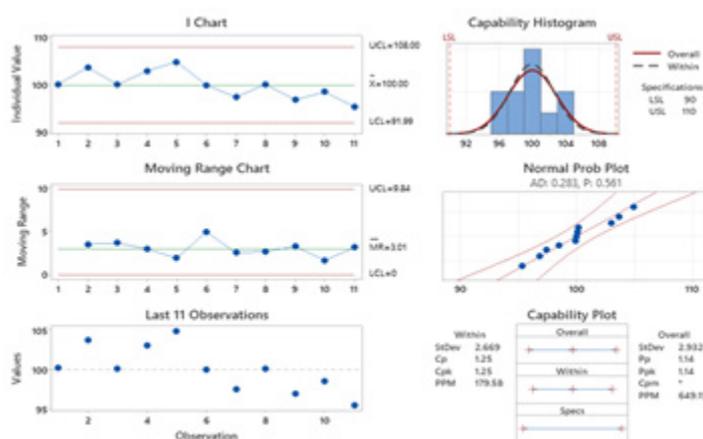
Pada analisis *Capability Plot* seperti pada Gambar 3 didapatkan hasil Ppk 1,27. Nilai Cpk/Ppk tersebut masih bisa diterima karena masih pada rentang 1,00 – 1,33. Tingkat kesesuaian proses untuk hasil Cpk/Ppk pada parameter volume ini kurang lebih masih di atas 99% yang berarti proses yang dilakukan sudah sesuai spesifikasi dan prosedur proses produksi sediaan Injeksi Methylergometrine masih baik atau layak dilakukan dengan tetap adanya suatu perbaikan yang berkesinambungan.

#### Hasil Analisis Kadar Zat Aktif

Berdasarkan data hasil analisis kadar pada sediaan Injeksi Methylergometrine seperti pada Gambar 5, diperoleh grafik yang terkontrol artinya tidak ada data yang *out of trend* atau dengan kata lain nilai yang diperoleh masih dalam rentang UCL (*Upper Control Limit*) dan LCL (*Lower Control Limit*) yaitu 95,52-111,53 dengan nilai rata-rata  $103,53 \pm 2,79$ . Kemudian pada hasil analisis data *Normal Prob Plot* didapatkan data yang berdistribusi normal karena nilai P (taraf kepercayaan) yang diperoleh sebesar 0,561 ( $>0,05$ )

artinya data paling banyak berada di daerah rata-rata dan simetris.

Pada analisis *Capability Plot* seperti pada didapatkan hasil Cpk 0,81 ( $<1,33$ ) artinya tidak kapabel atau proses dianggap kurang mampu dalam menghasilkan produk sesuai rentang spesifikasi yang telah ditetapkan. Sehingga dapat dilakukan perbaikan untuk mengurangi risiko tidak memenuhi spesifikasi lebih kecil dengan cara mengurangi target kadar sebanyak 3,53% dan menurunkan variasi. Rekomendasi tersebut dilihat dari *Capability histogram* spesifikasi dari kadar Injeksi Methylergometrine (90 – 110%) jika diambil nilai tengah diperoleh nilai spesifikasi sebesar 100%. Kemudian dilihat rata-rata untuk zat aktif tersebut yaitu sebesar 103,53 sehingga untuk memperbaiki prosesnya dilakukan dengan mengurangi kadar zat aktif sebesar 3,53% kemudian dilakukan analisis statistik kembali dengan cara mengurangi data kadar zat aktif sebanyak 3,53% sehingga diperoleh nilai Cpk sebesar 1,25 artinya dengan dilakukannya perbaikan didapatkan hasil data Cpk yang sesuai spesifikasi dan masih layak dilakukan dengan tetap adanya perbaikan yang berkesinambungan untuk mencapai target *capability* yang lebih baik lagi. Perbaikan **Capability Plot** dapat dilihat pada Gambar 6.



The actual process spread is represented by 6 sigma.

**Gambar 6.** Hasil Analisis Perbaikan Capability Prob

## SIMPULAN

Evaluasi hasil analisis dari data parameter kritis (pH, keseragaman volume, dan kadar zat aktif) pada sediaan Injeksi Methylergometrine dapat disimpulkan bahwa pada analisis pH berdistribusi normal, terkontrol dan kapabel ( $Cpk \geq 1,33$ ) yang menandakan bahwa prosedur proses produksi sediaan Injeksi Methylergometrine sudah stabil. Kemudian pada keseragaman volume berdistribusi *Weibull*, terkontrol dan tidak kapabel ( $Cpk < 1,33$ ), tetapi hasil  $Cpk$  yang didapatkan masih memiliki tingkat kesesuaian proses di atas 99% karena masih pada rentang  $Cpk$  1,00-1,33 artinya prosedur proses produksi masih baik atau layak dilakukan dengan tetap adanya suatu perbaikan yang berkesinambungan untuk mencapai kapabilitas yang lebih baik. Saran yang dapat diberikan untuk hasil analisis parameter volume yaitu menambahkan  $Cpk$  dari data volume dengan mengurangi variasi. Selanjutnya pada analisis kadar zat aktif berdistribusi normal, terkontrol dan tidak kapabel ( $Cpk < 1,33$ ). Maka dari itu, saran yang dapat diberikan yaitu dengan mengurangi target kadar sebanyak 3,53% dan menurunkan variasi. Sehingga proses atau prosedur dalam produksi Injeksi Methylergometrine masih dapat diterima dan layak dilakukan dengan tetap adanya suatu perbaikan secara berkesinambungan untuk mencapai kapabilitas yang sesuai persyaratan ( $\geq 1,33$ ) sehingga dapat menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi dan stabil.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada industri farmasi yang telah memberikan kesempatan penulis untuk melakukan Praktik Kerja Profesi Apoteker (PKPA) serta kemudahan akses dalam proses pengolahan data yang diperlukan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bass, L. 2007. Six Sigma Statistics with Excel and Minitab. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc
- B POM RI. 2018. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 tahun 2018 tentang Perubahan Atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1,33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik. Jakarta: B POM RI.
- EFMHACA. 2014. Good Manufacturing Practice Guideline For Pharmaceutical Products. Ethiopia: Addis Ababa.
- Esni. 2017. Penerapan Teknologi Informasi di Industri Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 2(2), pp.5-8.
- Gausepohl C. 2013. Product Quality Review and Annual Product Review. *Logfile*, 9.
- Haleem M.R., Saleem Y.M., Fatahallah F.A., dan Abdelfattah E.L. 2015. Quality in the pharmaceutical industry. *Saudi Pharmaceutical J*, 23(5), pp.463-469.
- Hendrawan E., Hananiel V.S., Surya A.J.S. 2017. Analisa Kapabilitas Proses Untuk Proses Injeksi dan Blow Moulding. *Jurnal Rekayasa Sistem dan Industri*, 4 (1), pp.16-21.
- HSA. 2013. Guidance Notes On Product Quality Review. *GUIDE-MQA-024-004*.
- Jaiprakash B.K., dan Sangwan S. 2014. Lean Manufacturing: Literature Review And Research Issues. *International Journal Of Operations & Production Management*, 34 (7) pp. 876-940.
- Ningrum M.C., dan Ananta R. 2020. Penerapan Pengkajian Mutu Produk (PMP) atau Product Quality Review (PQR) untuk Menghasilkan Obat Berkualitas pada Era

- Digitalisasi. CDK, 47(7), pp.547-550.
- Nurmesa A., dan Sriwidodo. 2019. Tahapan Pembuatan Laporan Product Quality Review Sebagai Evaluasi Mutu Produk Di Industri Farmasi “X” Di Kota Bekasi. Farmaka, 17(2), pp.425-434.
- Oztemel E., dan Gursev S. 2018. Literature review of Industry 4.0 and related technologies. Journal of Intelligent Manufacturing, 31, pp. 127-182.
- Pratama Y., dan Lisa H.S. 2018. Kapabilitas Proses Mesin Pengemas Produk Pangan Bubuk: Studi Kasus pada Produk Tepung Terigu. Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan 7 (1)
- Rimantho D., dan Athiyah. 2019. Analisis kapabilitas proses untuk pengendalian kualitas air limbah di Industri farmasi. Jurnal Teknologi, 11(1), pp.1-8.
- Sangshetti J.N, Deshpande M, Zaheer Z, Shinde D.B, Arote R. 2017. Quality by design approach : Regulatory need. Arabian Journal of Chemistry, 10, pp.3412–3425.
- Sanjeevaiah N. dan Munaga S. 2017. Annual product quality review: Guidance for industry by regulatory perspective. International Journal of Medicine Research, 2(4), pp.1-10.
- Shah J., Vora K.M., Masheshwari D.G. 2015. Annual Product Quality Review : Regulatory Aspect. Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences Journal, 6(1), pp.2345–2350.
- Suharman dan Murti H.W. 2013. Kajian industri 4.0 untuk penerapannya di Indonesia. J Manajemn Industri dan Logistik, 3(1), pp.01-13.
- Vora K. M., Shah. J.S., Maheshwari D.G., dan Affairs P.R. 2015. Comparitive Evaluation Of Annual Product Quality Review With Respect To Us And Europe. International Journal of Recent Scientific Research, 6(4), pp.3336–3341.
- WHO.2007.Quality assurance of Pharmaceuticals: Second update edition. India: World Health Organization.
- WHO. 2014. Annex 2 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical product: main principles. Geneva: World Health Organization.