

**REVIEW ARTIKEL: CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES DAN CRITICAL PROCESS
PARAMETER DARI TABLET KEMPA LANGSUNG**

Gabriella Joan Caren*

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

gabriella18004@mail.unpad.ac.id

diserahkan 13/05/2023, diterima 05/06/2023

ABSTRAK

Quality by Design (QbD) merupakan pendekatan sistematis yang dapat mengidentifikasi karakteristik yang sangat penting untuk kualitas produk obat. Salah satu elemen kunci dari QbD antara lain *Critical Quality Attribute (CQA)* dan *Critical Process Parameter (CPP)*, dimana CPP dapat mempengaruhi CQA produk obat. Tablet merupakan sediaan farmasi yang banyak digunakan oleh masyarakat, dimana salah satu jenisnya adalah tablet kempa langsung. Oleh karena itu tujuan dari review artikel ini adalah untuk mengetahui CQA produk dan CPP proses produksi obat tablet kempa langsung. Metode yang dilakukan adalah pencarian data primer internasional dengan tahun publikasi 15 tahun terakhir menggunakan database *Google Scholar* secara online dan manual pada pustaka yang relevan. Dari hasil *review* artikel, didapat bahwa penting untuk mengetahui CQA dari campuran akhir (hasil tahap pencampuran akhir) dan tablet jadi (hasil pencetakan). Baik pada tahap pencampuran akhir dan pencetakan pun memiliki CPP masing-masing yang perlu dipantau karena dapat berdampak terhadap CQA produk.

Kata Kunci: *quality by design*, CQA, CPP, tablet

ABSTRACT

Quality by Design (QbD) is a systematic approach that can identify characteristics that are very important for the quality of drug products. One of the key elements of QbD includes *Critical Quality Attribute (CQA)* and *Critical Process Parameter (CPP)*, where CPP can affect the CQA of drug products. Tablets are pharmaceutical preparations that are widely used by the public, where one type is direct compressed tablets. Therefore the aim of this article review is to find out the CQA of the product and the CPP of the direct compressed tablet drug production process. The method used is international primary data search for the last 15 years using the *Google Scholar* database online and manually in relevant literature. From the results of the review of the article, it was found that it is important to know the CQA of the final mixture (result of the final mixing stage) and finished tablets (result of printing). Both the final mixing and printing stages have their respective CPPs that need to be monitored because they can have an impact on the CQA of the product.

Keywords: *quality by design*, CQA, CPP, tablet.

PENDAHULUAN

Dalam industri farmasi, selama ini kualitas produk telah secara tradisional dijamin melalui *quality by testing* (QbT). Dengan QbT, jika terdapat kegagalan pada produk maka seluruh bets terdampak dan dapat menyebabkan seluruh bets terbuang sehingga menyebabkan kerugian. Masalah-masalah dalam proses manufaktur sulit teridentifikasi dengan pendekatan ini. Hal ini karena pemahaman mengenai parameter proses kritis kurang (Dahmash *et al.*, 2018).

Sebagai alternatif, terdapat suatu pendekatan berbasis risiko yang dilakukan untuk menjamin dan meningkatkan kualitas produk. Pendekatan ini disebut *quality by design* (QbD). QbD memiliki keuntungan dibanding QbT dengan melakukan pengendalian proses manufakturnya untuk memastikan kualitas produk konsisten serta tanpa adanya pengujian berlebihan. Penggunaan QbD ini menjadi bagian yang penting dalam pengembangan dan optimasi proses manufaktur obat (Dahmash *et al.*, 2018).

QbD adalah pendekatan yang sistematis berbasis ilmiah dan manajemen risiko mutu, terhadap pengembangan farmasi yang dimulai dengan tujuan yang telah ditetapkan, penekanan pada produk dan pemahaman proses dan kontrol proses (Yu *et al.*, 2014). QbD mengidentifikasi karakteristik yang sangat penting untuk kualitas kemudian menerjemahkannya menjadi atribut yang harus dimiliki produk obat, dan menetapkan bagaimana parameter proses kritis dapat divariasikan, untuk memproduksi obat dengan karakteristik yang diinginkan secara konsisten (Patil & Pethe, 2013).

Manfaat QbD untuk industri farmasi adalah membantu meningkatkan pemahaman mengenai metode, metode menjadi lebih robust, serta adanya *design space* dapat menghindari modifikasi *post-approval* yang dapat menyebabkan pengeluaran

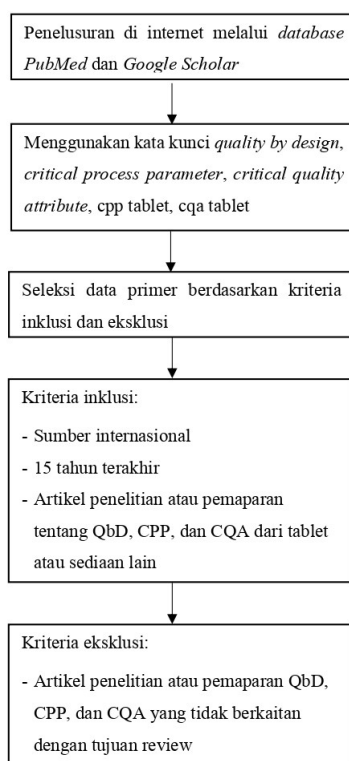
yang tinggi untuk perusahaan (Darkunde, 2020). Pada pendekatan QbD terdapat beberapa elemen kunci antara lain *Quality Target Product Profile* (QTPP), *Critical Quality Attributes* (CQAs), hubungan *Critical Process Parameter* (CPP) dengan CQA beserta risiko, *design space*, dan *control strategy* (Santosh *et al.*, 2015). Berdasarkan pendekatan ini, hubungan antara CPP dan CQA penting untuk ditinjau.

Salah satu bentuk sediaan farmasi yang banyak ada di pasaran adalah tablet. Tablet kempa langsung merupakan salah satu jenis tablet yang pada proses produksinya tidak melalui tahap granulasi. Proses manufaktur tablet adalah proses yang sangat kompleks yang dapat dipengaruhi oleh beberapa variabel atau parameter proses. Berbagai permasalahan dapat muncul dalam proses produksi tablet kempa langsung akibat kesalahan dalam proses pencampuran atau pencetakan yang berdampak pada kualitas tablet.

Perlu adanya pemahaman yang tinggi terkait keseluruhan proses manufaktur untuk mencegah kesalahan. Oleh karena itu perlu dilakukan tinjauan untuk mengidentifikasi berbagai atribut kualitas dan parameter proses berdasarkan pendekatan QbD, agar dapat mencegah permasalahan dalam produksi tablet kempa langsung sehingga meningkatkan kinerja suatu industri farmasi dalam pengembangan obat (Shete *et al.*, 2020).

METODE

Pada penelitian ini, metode yang dilakukan adalah pencarian data primer internasional dengan tahun publikasi 15 tahun terakhir menggunakan database Google Scholar secara online dan manual pada pustaka yang relevan dengan kata kunci *quality by design*, *critical process parameter*, *critical quality attribute*, *cpp tablet*, *cqa tablet*.



Gambar 1. Alur Pencarian Data

HASIL DAN PEMBAHASAN

Quality Target Product Profile (QTPP)

QTPP adalah dasar desain untuk pengembangan produk. QTPP dapat didefinisikan sebagai ringkasan karakteristik atau atribut produk obat yang idealnya tercapai sehingga menjamin keamanan dan efikasi produk. Komponen-komponen yang ada di dalamnya berkaitan dengan keamanan, efikasi, identitas, kemurnian, dan potensi dari produk. Komponen dapat dibedakan berdasarkan kritikalitas yaitu komponen kritis dan non kritis. Selain itu dapat dibedakan juga menjadi komponen tetap dan variabel. Komponen kritis contohnya seperti kadar atau keseragaman kadar. Komponen non kritis contohnya penampilan. Sementara itu komponen tetap contohnya seperti bentuk

sediaan. Sedangkan komponen variabel adalah komponen punya rentang nilai keberterimaan, contohnya bobot tablet atau kadar (Santosh *et al.*, 2015).

Critical Quality Attributes (CQA)

Critical Quality Attributes (CQA) adalah parameter fisika, kimia, atau biologi yang harus dipertahankan dalam batas yang dapat diterima untuk mencapai produk yang aman, efektif dan berkualitas tinggi (Omar *et al.*, 2022). Faktor fisika, kimia, biologi, atau sifat mikrobiologi dari produk obat tersebut jika tidak terpenuhi syaratnya dapat mempengaruhi kualitas produk secara keseluruhan, bahkan dapat menimbulkan pengaruh yang merugikan (Taha *et al.*, 2020).

Tabel 1. *Critical Quality Attribute (CQA)* Pada Proses Pembuatan Tablet Kempa Langsung

CQA	Justifikasi	Referensi
Campuran Akhir		
Homogenitas Kadar	Homogenitas kadar campuran akhir merupakan pendekatan untuk mencapai tablet dengan kandungan seragam, dimana hal ini	(Garcia <i>et al.</i> , 2015; Sierra-Vega <i>et al.</i> ,

CQA	Justifikasi	Referensi																
	mempengaruhi jumlah dosis yang diterima oleh pasien. Oleh karena itu homogenitas kadar berpengaruh terhadap efikasi tablet. Syarat homogenitas kadar campuran yaitu $RSD \leq 3\%$.	2019)																
Kadar Air	Kadar air menyebabkan kelembaban dimana dapat mengurangi kemampuan mengalir campuran. Kemampuan alir merupakan hal yang kritical dalam pembuatan tablet karena campuran harus mengalir dengan mudah dan seragam ke dalam dies untuk memastikan keseragaman bobot tablet. Oleh karena itu kadar air campuran harus diukur dan dikendalikan. Syarat kadar air campuran yaitu $\leq 5\%$.	(Crouter & Briens, 2014; Depkes RI, 2014)																
Distribusi Ukuran Partikel	Distribusi ukuran partikel yang sempit dengan semakin besar ukuran partikel akan meningkatkan kemampuan alir campuran. Kemampuan alir merupakan salah satu parameter kunci proses pembuatan tablet. Ukuran partikel juga dapat mempengaruhi laju disolusi dimana semakin kecil ukuran partikel akan mempercepat laju disolusi dan sebaliknya. Oleh karena itu perlu ukuran partikel yang optimum. Syarat distribusi ukuran partikel adalah %RSD nilai ukuran partikel d(10), d(90) tidak boleh lebih dari 15, dan nilai ukuran partikel d(50) tidak boleh lebih dari 10. Jika ukuran partikel $<10 \mu\text{m}$ maka %RSD dari d(10), d(50), dan d(90) dikali 2 dari sebelumnya.	(Gosar <i>et al.</i> , 2019; Liu <i>et al.</i> , 2008)																
Kerapatan ruah dan mampat	Kerapatan ruah dan mampat dapat mempengaruhi kompaktibilitas, kompresibilitas, dan tabletabilitas pada saat proses pencetakan tablet. Kerapatan ruah dan mampat dapat menggambarkan daya alir serbuk dengan syarat seperti pada tabel berikut.																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Indeks Kompresibilitas (%)</th> <th>Keterangan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 10</td> <td>Luar biasa</td> </tr> <tr> <td>11-15</td> <td>Baik</td> </tr> <tr> <td>16-20</td> <td>Cukup</td> </tr> <tr> <td>21-25</td> <td>Dapat digunakan</td> </tr> <tr> <td>26-31</td> <td>Buruk</td> </tr> <tr> <td>32-37</td> <td>Sangat buruk</td> </tr> <tr> <td>≥ 38</td> <td>Sangat sangat buruk</td> </tr> </tbody> </table>	Indeks Kompresibilitas (%)	Keterangan	≤ 10	Luar biasa	11-15	Baik	16-20	Cukup	21-25	Dapat digunakan	26-31	Buruk	32-37	Sangat buruk	≥ 38	Sangat sangat buruk	
Indeks Kompresibilitas (%)	Keterangan																	
≤ 10	Luar biasa																	
11-15	Baik																	
16-20	Cukup																	
21-25	Dapat digunakan																	
26-31	Buruk																	
32-37	Sangat buruk																	
≥ 38	Sangat sangat buruk																	
Tablet																		
Identifikasi	Identifikasi dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan tablet sehingga perlu dikontrol sebagai spesifikasi perilisan bets. Syarat dari identifikasi tablet adalah positif mengandung zat aktif yang diharapkan.	(Shprakh, 2021)																
Bobot individu	Bobot individu tablet dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan tablet. Tablet dengan bobot lebih besar memiliki jumlah zat aktif yang lebih tinggi dimana dapat berkontribusi pada timbulnya efek toksik. Sementara tablet dengan bobot lebih kecil memiliki jumlah zat aktif yang rendah sehingga tidak dapat memperoleh respon terapeutik bagi pasien. Syarat bobot individu setiap tablet berbeda bergantung pada komposisi dan formulasinya.	(Sarker <i>et al.</i> , 2016)																
Kekerasan	Kekerasan tablet berpengaruh pada kualitas tablet. Semakin keras tablet akan memperlambat waktu hancur dan mengurangi efikasi tablet. Tapi kekerasan tablet yang terlalu rendah juga dapat mengakibatkan tablet terlalu rapuh. Syarat kekerasan tablet adalah 4 kg-8 kg.	(Lachman, 2008; Sha <i>et al.</i> , 2017)																
Ketebalan	Ketebalan tablet berhubungan dengan kekerasan tablet, dimana	(Chandrasekaran,																

CQA	Justifikasi	Referensi
	pada <i>fill depth</i> yang konstan, jika ketebalan berkurang maka kekerasan meningkat. Kekerasan tablet berpengaruh pada kualitas tablet. Syarat ketebalan tablet adalah $11/3$ kali tebal < Diameter < 3 kali tebal.	2011; Depkes RI, 1979)
Kerapuhan	Kerapuhan tablet berkaitan erat dengan kekerasan tablet. Kerapuhan tablet dapat melihat kemampuan tablet menahan abrasi saat proses pengemasan, penanganan, dan pengiriman. Syarat kerapuhan tablet adalah <1%.	(Depkes RI, 1979; Mohammad Saleem <i>et al.</i> , 2016)
Waktu Hancur	Waktu hancur tablet dapat mempengaruhi efikasi tablet. Waktu hancur berhubungan dengan laju disolusi dimana jika waktu cepat maka diikuti dengan laju disolusi yang akan lebih cepat juga. Syarat waktu hancur untuk tablet tak bersalut adalah 6 tablet harus hancur dalam waktu ≤ 15 menit.	(Depkes RI, 2020; Setty <i>et al.</i> , 2011)
Kadar	Kadar zat aktif dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan tablet. Jika kadar zat aktif kurang dari kisaran persyaratannya maka efek terapeutik tidak akan optimal. Sementara itu jika kadar zat aktif lebih dari kisaran syarat maka dapat menimbulkan efek toksik. Syarat kadar zat aktif dalam tablet menurut Farmakope Indonesia bergantung pada zat aktif di monografinya.	(Depkes RI, 1979; Kim & Choi, 2022; Setty <i>et al.</i> , 2011)
Keragaman Bobot	Keragaman bobot tablet dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan tablet karena dapat menghasilkan efek farmakologi yang bervariasi. Variasi bobot tablet menyebabkan jumlah zat aktif dalam sediaan berbeda sehingga dapat mengarah pada efek terapeutik yang tidak optimal ataupun efek toksik. Syarat keragaman bobot menurut Farmakope Indonesia adalah NP (nilai penerimaan) $\leq L1$, dengan L1 bernilai 15.	(Depkes RI, 2020; Sarker <i>et al.</i> , 2016)
Disolusi	Disolusi dapat mempengaruhi efikasi tablet karena profil disolusi berhubungan dengan bioavailabilitas obat. Obat dengan laju disolusi rendah dapat mengurangi laju absorpsi obat sehingga mengurangi bioavailabilitas obat. Bioavailabilitas obat berkaitan dengan efektivitas terapinya. Syarat disolusi tablet tak bersalut untuk tahap I dengan menggunakan 6 tablet adalah kadar zat aktif pada seluruh tablet tidak boleh $< Q + 5\%$, dengan Q tertera pada monografi Farmakope Indonesia.	(Depkes RI, 2020; Sha <i>et al.</i> , 2017)

Critical Process Parameter (CPP) terjadi inkonsistensi. Oleh karena itu, CPP harus dipantau secara ketat agar memastikan parameter proses yang variabilitasnya dapat CQA dapat dipertahankan dalam kisaran yang berdampak terhadap CQA produk obat (Taha *et al.*, 2020). CQA produk obat dapat terpengaruh apabila faktor-faktor CPP berubah-ubah atau yang berkualitas baik (Omar *et al.*, 2022).

Tabel 2 .Critical Process Parameter (CPP) dalam Proses Pembuatan Tablet Kempa Langsung

Tahapan Proses	CPP	Justifikasi	Referensi
Pencampuran Akhir	Waktu Pencampuran	Waktu pencampuran berpengaruh terhadap homogenitas distribusi zat aktif diantara partikel pembawa, dimana peningkatan waktu pencampuran akan meningkatkan homogenitas kadar.	(Alyami <i>et al.</i> , 2017)
	Kecepatan Pencampuran	Kecepatan pencampuran dapat mempengaruhi homogenitas campuran akhir. Pemilihan kecepatan putar dapat memastikan tingkat energi	(Lee <i>et al.</i> , 2021)

Tahapan Proses	CPP	Justifikasi	Referensi
Pencetakan		pencampuran geser serbuk yang optimal untuk bisa mendapatkan keseragaman campuran.	
	<i>Compress Speed</i>	<i>Compress speed</i> dapat mempengaruhi keragaman bobot dan bobot individual. Makin meningkatnya <i>compress speed</i> menyebabkan peningkatan keragaman bobot secara signifikan. Hal ini berkaitan dengan bobot tablet yang dapat berkurang dengan semakin meningkatnya <i>compress speed</i> karena waktu filling menjadi lebih singkat	(Peeters <i>et al.</i> , 2015)
	<i>Compression Force</i>	<i>Compression force</i> dapat mempengaruhi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet. Ketika <i>compression force</i> kurang akan menyebabkan kekerasan menurun dan kerapuhan meningkat.	(Tan & Hu, 2016)
	<i>Fill Depth</i>	<i>Fill depth</i> mempengaruhi bobot tablet. Meningkatnya <i>fill depth</i> secara signifikan meningkatkan bobot tablet karena volume dies meningkat juga.	(Peeters <i>et al.</i> , 2015)

Design Space

Design space adalah "kombinasi multidimensi dan interaksi variabel input dan variabel proses", dimana membentuk subruang (design space) yang dianggap sebagai ruang ketangguhan teoretis. Bekerja dengan design space dapat memastikan bahwa karakteristik produk tetap berada dalam batas yang ditentukan (Rahman *et al.*, 2019).

untuk mengetahui CQA dari tiap tahap proses yaitu proses pencampuran akhir dan pencetakan sehingga perlu diidentifikasi CQA dari campuran akhir dan tablet jadi. Selain itu, CPP dari tiap tahap proses juga perlu selalu dipantau karena dapat berdampak terhadap CQA produk, dimana terpenuhi atau tidaknya CQA produk akan berdampak pada kualitas produk secara keseluruhan, efikasi, dan keamanannya.

Control Strategy

Control strategy adalah serangkaian pengendalian terencana dari produk dan proses saat ini yang menjamin performa proses sehingga memastikan bahwa proses menghasilkan produk berkualitas dan berada dalam batas spesifikasi yang ditentukan. *Control strategy* biasanya mencakup pengendalian material input, pengendalian proses dan pemantauannya, *design space*, dan/atau spesifikasi produk akhir yang digunakan untuk memastikan kualitas yang konsisten (Sha *et al.*, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Alyami, H., Dahmash, E., Bowen, J., & Mohammed, A. R. (2017). An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques & processing parameters on the homogeneity & content uniformity of a blend containing low-dose model drug. *PLoS ONE*, 12(6), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178772>
- Chandrasekaran, A. R. (2011). Tablet assessments tests in pharmaceutical industry. *Analytical Chemistry*, 10(9), 581–589.
- Crouter, A., & Briens, L. (2014). The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), 65–74. <https://doi.org/10.1007/s11997-013-0388-1>

SIMPULAN

Dalam proses produksi sediaan farmasi, salah satunya tablet kempa langsung, perlu

- org/10.1208/s12249-013-0036-0
- Dahmash, E. Z., Al-Khattawi, A., Iyire, A., Al-Yami, H., Dennison, T. J., & Mohammed, A. R. (2018). Quality by Design (QbD) based process optimisation to develop functionalised particles with modified release properties using novel dry particle coating technique. *PLoS ONE*, 13(11), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206651>
- Darkunde, S. L. (2020). A review on quality by design. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 5(1), 1–6. <https://doi.org/10.18231/2394-2797.2018.0001>
- Depkes RI. (1979). *FARMAKOPE INDONESIA III*. Departemen Kesehatan RI.
- Depkes RI. (2014). *FARMAKOPE INDONESIA V*. Departemen Kesehatan RI.
- Depkes RI. (2020). *FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI*. Departemen Kesehatan RI.
- Garcia, T., Bergum, J., Prescott, J., Tejwani, R., Parks, T., Clark, J., Brown, W., Muzzio, F., Patel, S., & Hoiberg, C. (2015). Recommendations for the Assessment of Blend and Content Uniformity: Modifications to Withdrawn FDA Draft Stratified Sampling Guidance. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 10(1), 76–83. <https://doi.org/10.1007/s12247-014-9207-0>
- Gosar, A., Jadhav, S., Patil, V., Folane, S., Jadkar, A., & Vispute, T. (2019). Development and validation of new analytical method for the determination of particle size distribution in glimepiride using laser based particle size analyzer. *Edelweiss Applied Science and Technology*, 3(1), 4–7. <https://doi.org/10.33805/2576.8484.160>
- Kim, J. Y., & Choi, D. H. (2022). Control Strategy for Excipient Variability in the Quality by Design Approach Using Statistical Analysis and Predictive Model: Effect of Microcrystalline Cellulose Variability on Design Space. *Pharmaceutics*, 14(11). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112416>
- Lachman. (2008). *Teori dan Praktek Industri Farmasi (3rd ed.)*. Universitas Indonesia.
- Lee, K. T., Kimber, J. A., Cogoni, G., Brandon, J. K., Wilsdon, D., Verrier, H. M., Grieb, S., Blackwood, D. O., Jain, A. C., & Doshi, P. (2021). Continuous Mixing Technology: Characterization of a Vertical Mixer Using Residence Time Distribution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(7), 2694–2702. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.01.035>
- Liu, L. X., Marziano, I., Bentham, A. C., Litster, J. D., E.T.White, & Howes, T. (2008). Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 362(1–2), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.06.023>
- Mohammad Saleem, Mohammad Shahin, Bijja Srinivas, & Ashraf Begum. (2016). Evaluation of Tablets by Friability Apparatus. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 4(4), 837–840. www.ijrpc.com
- Omar, S. S. S., Hadi, H. A., & Doolaanea, A. A. (2022). Critical Quality Attributes (CQA) and Critical Process Parameters (CPP) Roles in the Pilot Scale up Process and Stability of a Cosmetic Cream. *Journal of Pharmacy*, 2(2), 45–58. <https://doi.org/10.31436/jop.v2i2.119>
- Overview, A., Santosh, J., Gorakhnath, H., & Ashpak, T. (2015). *Quality by Design (QbD) Principles and Applications in Product*

- Development : Quality by Design (QbD) Principles and Applications in Product Development : An Overview*. January 2021.
- Parezanović, G. Š., Lalić-Popović, M., Goločorbin-Kon, S., Todorović, N., Pavlović, N., & Jovičić-Bata, J. (2019). The effect of magnesium stearate and sodium starch glycolate on powder flowability. *Acta Periodica Technologica*, 50, 304–310. <https://doi.org/10.2298/APT1950304S>
- Patil, A. S., & Pethe, A. M. (2013). Quality by design (QbD): A new concept for development of quality pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 4(2), 13–19.
- Peeters, E., De Beer, T., Vervaet, C., & Remon, J. P. (2015). Reduction of tablet weight variability by optimizing paddle speed in the forced feeder of a high-speed rotary tablet press. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(4), 530–539. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.884121>
- Rahman, M., Beg, S., Kazmi, I., Hafeez, A., & Kumar, V. (2019). Application of QbD Elements for the Development of Conventional to Lipid Vesicular for Topical Drug Delivery System. In *Pharmaceutical Quality by Design: Principles and Applications*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815799-2.00017-4>
- Sarker, M. M. R., Rashid, M. S., Raju, A. A., Rana, M., Karim, M. F. Bin, Akter, R., Howlader, A. N. M. A. N., Ming, L. C., & Ismail, N. E. (2016). Evaluation of the pharmaceutical quality of different brands of ranitidine tablets manufactured in Bangladesh: A pharmaceutical and public health prospective. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(1), 055–061. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60109>
- Setty, C. M., Muthadi, R., Gupta, V. R. ., Reddy, M. V. ., & Jithan, A. V. (2011). Effect of Tablet Processing and Formulation Factors on Disintegration and Dissolution of Aceclofenac Tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 3(4).
- Sha, A., Elz, S., & Hoag, S. (2017). *European Journal of Chemistry and Bed Gra ceutical gr y NIR Spectroscopy*. 8(3), 265–272. <https://doi.org/10.5155/eu>
- Shete, A. N., Swami, V., Kulkarni, V., Paratkar, G., & Mohan, R. (2020). Optimization of Process Parameters for Formulation of Fluvastatin Tablet by Using Dry Granulation Method. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(5).
- Shprakh, Z. (2021). Formulation of somatostatin analog tablets using quality by design approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(4), 96–105. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.110412>
- Sierra-Vega, N. O., Román-Ospino, A., Scicolone, J., Muzzio, F. J., Romañach, R. J., & Méndez, R. (2019). Assessment of blend uniformity in a continuous tablet manufacturing process. *International Journal of Pharmaceutics*, 560(January), 322–333. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.073>
- Taha, M. S., Padmakumar, S., Singh, A., & Amiji, M. M. (2020). Critical quality attributes in the development of therapeutic nanomedicines toward clinical translation. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(3), 766–790. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00744-1>
- Tan, X., & Hu, J. (2016). Investigation for the quality factors on the tablets containing medicated pellets. *Saudi Pharmaceutical*

Journal, 24(5), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.020>

Van den Ban, S., & Goodwin, D. J. (2017). The Impact of Granule Density on Tableting and Pharmaceutical Product Performance. *Pharmaceutical Research*, 34(5), 1002–1011. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2115-5>

Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS Journal*, 16(4), 771–783. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>