



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



Tinjauan *Critical Quality Attributes (CQA)* Dan *Critical Process Parameter (CPP)* Sebagai Bagian Dari Pendekatan *Quality By Design* Dalam Proses Pengembangan Tablet Salut Selaput Film

Alifia Syifa Pebrianti^{*1}, Sandra Megantara¹ Rina Wijayanti²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

²PT. Menarini Indria Laboratories, Indonesia

*E-mail: alifiasyifa13@gmail.com

(Submit 29/04/2022, Revisi 03/05/2022, Diterima 18/05/2022, Terbit 29/05/2022)

Abstrak

Quality by Design (QbD) merupakan suatu pendekatan sistematis untuk pengembangan produk yang dimulai dengan penetapan tujuan serta menekankan pada pemahaman produk, pemahaman proses dan kontrol proses, berdasarkan ilmu pengetahuan dan manajemen risiko mutu. Terdapat beberapa elemen yang termasuk ke dalam QbD, diantaranya adalah *Critical Quality Attributes (CQA)* dan *Critical Parameter Process (CPP)*. Sebagian besar bentuk sediaan tablet di pasaran merupakan tablet salut selaput. Sehingga, tujuan dari *review* ini adalah untuk mengetahui CQA dan CPP pada proses pengembangan tablet salut selaput. Dalam membuat *review* ini digunakan pedoman ICH, jurnal dan artikel hasil penelusuran di internet melalui *website* NCBI (dengan kategori yang dipilih adalah PubMed), *science direct*, dan *google scholar* yang sudah dipublikasi dalam 10 tahun terakhir. Dari hasil pencarian, didapatkan bahwa atribut mutu yang berpotensi untuk menjadi CQA dapat diidentifikasi dari setiap ruahan granul, inti tablet serta tablet salut. Selain itu, setiap tahapan proses dari mulai pengadukan, granulasi basah, pengayakan, pengeringan, pencetakan tablet, pencampuran larutan salut, serta penyalutan memiliki CPP yang perlu dipantau agar dapat dihasilkan produk yang sesuai dengan yang diharapkan.

Kata kunci: QbD, CQA, CPP, tablet salut selaput

Pendahuluan

Pengembangan produk merupakan sebuah proses yang dilakukan perusahaan ketika perusahaan menemukan sebuah inovasi untuk mengembangkan produk baru. Faktor utama yang perlu diperhatikan dalam pengembangan produk farmasi adalah efikasi dan keamanan (1). Selain itu, spesifikasi kualitas produk juga harus dicapai dalam proses pengembangan formulasi. Di industri farmasi, pengujian *quality control* pada produk akhir (meliputi pengujian untuk parameter fisika, kimia, dan mikrobiologi) untuk perilisan produk merupakan hal yang penting dalam menentukan kualitas produk akhir pasca produksi. Namun, hal tersebut dirasa belum cukup untuk dapat meningkatkan kualitas produk secara keseluruhan sehingga perlu diikutsertakannya aspek kualitas ke dalam produk di setiap langkah pengembangan; mulai dari pemilihan bahan, screening dan pengembangan formula, *scale up*, serta optimalisasi proses (2).

Proses pengembangan obat juga berpotensi untuk menimbulkan berbagai macam permasalahan, seperti: permasalahan pada zat aktif obat, eksipien, sistem penutup wadah, proses manufaktur, dan uji quality control sangat penting untuk mengidentifikasi kualitas produk. Potensi timbulnya permasalahan tersebut dapat dicegah dengan menerapkan pendekatan *Quality by Design* (QbD) (3).

QbD merupakan sebuah konsep yang dikenalkan oleh *International Conference on Harmonization* (ICH) Q8 sejak tahun 2008, sebagai suatu pendekatan sistematis untuk pengembangan, yang dimulai dengan penetapan tujuan dan menekankan pemahaman produk, proses serta kontrol proses, berdasarkan ilmu pengetahuan dan manajemen risiko mutu (4).

Saat ini, kebanyakan industri farmasi masih menerapkan sistem *Quality by Test* (QbT) dalam proses pengembangan obat. Dalam sistem QbT, mutu produk dipastikan dengan melakukan serangkaian langkah, meliputi: pengujian bahan baku, pengujian pada proses pembuatan produk obat yang sudah *existing*, dan pengujian produk jadi. Apabila semua spesifikasi kompendial atau standar lain yang sudah ditetapkan terpenuhi, bahan atau produk dapat digunakan untuk pembuatan ataupun dipasarkan. Jika tidak, maka perlu dilakukan pengulangan proses. Akar masalah pada kegagalan biasanya tidak dapat ditemukan dan dipahami dengan baik dikarenakan pemahaman proses yang buruk dan ketidakpastian tentang bagaimana karakteristik zat dapat memengaruhi profil produk target (5).

Dengan melakukan penerapan pendekatan QbD dalam proses pengembangan produk, dapat dilakukan pengawasan mutu secara *real time* pada seluruh tahapan proses pengembangan, pengurangan titik *sampling* pada uji perilisan produk, penurunan jumlah pengujian produk jadi, penurunan biaya bets produksi, penurunan kegagalan bets produksi, penurunan biaya operasi, kemudahan dalam melakukan investigasi penyimpangan, penurunan biaya persediaan untuk bahan baku dan produk jadi, penurunan potensi permasalahan di bidang manufaktur, dan berkurangnya komplikasi selama peninjauan, sehingga dapat mempercepat proses formulasi dan meningkatkan keberhasilan yang tinggi dalam proses persetujuan oleh badan regulator (6,7).

Elemen-elemen yang terdapat dalam pendekatan QbD meliputi: *Quality Target Product Profile* (QTPP), *Critical Quality Attributes* (CQA), *Critical Material Attributes* (CMA), *Critical Process Parameter* (CPP), *Design Space*, *Control Strategy*, dan *Continuous Improvement* (5).

CQA didefinisikan sebagai karakteristik fisik, kimia, biologi atau mikrobiologi yang harus berada dalam batas, kisaran, atau distribusi yang sesuai untuk memastikan kualitas produk yang diinginkan. Sedangkan, CPP merupakan input terukur dari suatu langkah proses yang harus dikontrol untuk mencapai kualitas produk yang diinginkan (8).

Pelapisan salut selaput merupakan suatu bagian yang penting dalam proses pembuatan tablet. Sebagian besar bentuk sediaan tablet di pasaran dilapisi salut selaput. Merujuk pada data BPOM RI tahun 2021, terdapat 4716 produk yang terdaftar dengan bentuk sediaan salut selaput. Tujuan utama bentuk sediaan salut selaput adalah untuk meningkatkan stabilitas serta menutupi rasa. Selain itu, proses penyalutan juga dapat berfungsi untuk membantu identifikasi warna pada produk yang dihasilkan. Proses penyalutan melibatkan penyemprotan formulasi berbasis polimer yang seragam ke seluruh permukaan sediaan. Berbagai permasalahan dapat muncul dalam proses produksi tablet salut selaput akibat dari permasalahan pada inti tablet, kesalahan pada proses pelapisan dan/atau kesalahan formulasi. Sehingga, diperlukan pemahaman penuh tentang sifat dari berbagai eksipien yang digunakan untuk menghasilkan inti tablet yang baik serta memahami keseluruhan proses manufaktur untuk dapat menghindari kesalahan tersebut (9,10).

Oleh karena itu, perlu dilakukan tinjauan terkait dengan CQA dan CPP sebagai langkah preventif untuk menghindari permasalahan dalam produksi tablet salut selaput serta untuk meningkatkan kualitas dan kinerja perusahaan dalam proses pengembangan obat.

Metode

Metode yang digunakan pada *review* artikel ini adalah dengan melakukan penelusuran di internet melalui *website* NCBI (dengan kategori yang dipilih adalah PubMed), *science direct*, dan *google scholar* dengan melakukan filter pada setiap pencariannya berupa *publication dates (10 years)* dengan kata kunci “*critical quality attributes*”, “*critical process parameter*”, “*coated film tablet*”, “*cqa coated film tablet*”, dan “*cpp coated film tablet*”. Sumber yang dijadikan sebagai acuan merupakan jurnal dan artikel nasional maupun internasional yang membahas kata kunci tersebut dan telah dipublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Seleksi pada jurnal atau artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah artikel penelitian tentang pengembangan tablet salut selaput yang dilakukan dengan menggunakan pendekatan QbD dan memuat hasil penelitian terkait elemen CQA dan CPP. Sedangkan kriteria eksklusi adalah artikel pengembangan obat tanpa pendekatan QbD dan artikel QbD yang tidak berkaitan dengan tujuan kajian.

Hasil dan Pembahasan

Elemen-elemen dalam pendekatan QbD dijelaskan sebagai berikut:

Quality Target Product Profile (QTPP)

QTPP dalam proses formulasi melibatkan penetapan target dan persyaratan atau kriteria keberterimaan yang mencakup bentuk sediaan, rute pemberian, kekuatan, pelepasan obat atau pengiriman obat, karakteristik farmakokinetik, serta stabilitas yang disesuaikan dengan zat aktif atau produk obat yang akan dikembangkan (11).

Critical Quality Attributes (CQA)

CQA pada produk jadi secara umum meliputi penampilan atau atribut fisik, kadar, keseragaman kadar, pengotor, dan disolusi. CQA dapat dipengaruhi baik oleh *Critical Process Parameter* maupun *Critical Material Attributes* (12).

Critical Material Attributes (CMA)

CMA adalah karakteristik atau properti fisik, kimia, mikrobiologi, atau biologis dari bahan masukan yang harus berada dalam kisaran, batas, atau distribusi yang dapat diterima untuk memastikan kualitas yang diantisipasi dari bahan dalam proses, excipien, atau kandungan obat. CMA dapat berdampak signifikan pada operasi unit farmasi, konsistensi proses, dan atribut mutu produk sehingga perlu ditentukan, dikendalikan, dan dilakukan pengujian (13).

Critical Process Parameter (CPP)

CPP merupakan penentuan parameter proses yang inkonsistensinya akan berdampak pada atribut kritis mutu sehingga perlu adanya pengawasan dan pemeriksaan agar dapat dipastikan bahwa proses dapat menghasilkan kualitas yang dipersyaratkan (14).

Design Space

Design space mendefinisikan rentang di mana atribut mutu yang relevan dapat dipenuhi. Pada *design space*, dapat diidentifikasi hubungan antara input proses dan CQA serta rentang CPP sehingga dapat dihasilkan CQA yang konsisten. *Design space* dilakukan melalui kombinasi multidimensi dan interaksi variabel input. Metode untuk menentukan ruang desain meliputi: eksperimen satu per satu variabel, eksperimen yang dirancang secara statistik, dan pendekatan pemodelan (8,15).

Control Strategy

Control strategy didefinisikan sebagai seperangkat kendali terencana berdasarkan informasi produk dan proses yang saat ini berjalan dengan tujuan untuk mengamankan kinerja proses dan mutu produk yang dihasilkan. *Control strategy* 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 (16).

Continuous Improvement

Continuous improvement atau perbaikan berkelanjutan merupakan sarana peningkatan kinerja proses yang perlu terus dicari dan dipantau. Terdapat beberapa metode *continuous improvement* yang dapat digunakan oleh organisasi di semua jenis industri, yaitu: *Lean*, *Six Sigma*, dan *Lean Six Sigma* (LSS) (17).

Critical Quality Attributes

CQA merupakan sifat atau karakteristik fisik, kimia, biologi, atau mikrobiologis dari bahan keluaran termasuk produk obat jadi yang harus berada dalam batas, kisaran, atau distribusi yang sesuai untuk memastikan kualitas produk yang diinginkan. Atribut mutu suatu produk obat dapat meliputi pengujian identitas, kadar, keseragaman kandungan, produk degradasi, pelarut residu, pelepasan atau pelarutan obat, kadar air, batas mikroba, dan atribut fisik seperti warna, bentuk, ukuran, bau, dan kerapuhan. Atribut-atribut ini bisa menjadi kritis atau tidak kritis didasarkan pada tingkat keparahan bahaya bagi pasien jika produk berada di luar kisaran yang dapat diterima untuk atribut tersebut. Sehingga tingkat kekritisannya bukan didasarkan pada probabilitas terjadinya, deteksi, atau pengendaliannya (18). Dari hasil pencarian yang dilakukan, berikut merupakan CQA dalam proses pembuatan tablet salut salut selaput:

Tabel 1. *Critical Quality Attribute (CQA)* dalam Proses Pembuatan Tablet Salut Selaput

Atribut Mutu	Justifikasi	Pustaka
Granul		
Identifikasi	Identifikasi zat aktif berpengaruh pada keamanan dan efektivitas obat.	(19).
Kadar	Variabilitas kadar akan mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat.	(20).
Pengotor	Pengotor dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat. Sebagian besar munculnya efek samping yang tidak diinginkan dalam penggunaan obat disebabkan oleh ditemukannya pengotor dalam formulasi.	(21).
Penampilan	Penampilan granul yang homogen dapat meningkatkan keseragaman zat aktif dan meningkatkan kerapatan/kepadatan campuran	(22).
<i>Loss on Drying</i> (LOD)	Kadar air yang tinggi dapat mempengaruhi degradasi dan pertumbuhan mikroba pada produk. Sehingga, pada pembuatan produk yang dilakukan dengan menggunakan metode granulasi basah LOD dapat menjadi CQA yang potensial.	(23).
<i>Bulk Density</i>	Kerapatan granul dapat mempengaruhi kompresibilitas, tabletabilitas, dan kompaktibilitas pada proses pencetakan tablet.	(24).
Inti Tablet		
Identifikasi	Identifikasi zat aktif berpengaruh pada keamanan dan efektivitas obat.	(19).
Kadar	Variabilitas kadar akan mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat.	(20).

Waktu hancur	Waktu hancur dapat berpengaruh pada efikasi dan bioavailabilitas obat. Disintegrasi dapat meningkatkan peningkatan luas permukaan sehingga dapat menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi.	(25).
Disolusi	Efikasi dan keamanan obat juga dapat dilihat dari hasil pengujian disolusi dikarenakan perubahan yang terjadi pada sediaan dapat mempengaruhi laju disolusi.	(26).
Pengotor	Pengotor dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat. Sebagian besar munculnya efek samping yang tidak diinginkan dalam penggunaan obat disebabkan oleh ditemukannya pengotor dalam formulasi.	(21).
Penampilan	Bentuk tablet adalah faktor yang sangat penting untuk tahap pelapisan selaput.	(23)
Bobot tablet	Bobot tablet berkorelasi dengan kandungan obat.	(27).
Friabilitas	Friabilitas secara signifikan mempengaruhi waktu disintegrasi dan meningkatkan laju disolusi sehingga berpengaruh pada efektivitas obat.	(28).
Keseragaman sediaan	Variabilitas dalam keseragaman dosis dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas.	(23).
Kekerasan	Dapat berpengaruh pada laju disintegrasi dan secara tidak langsung berhubungan dengan laju pelepasan obat.	(29).
Ketebalan	Bentuk geometris yang berbeda pada tablet, salah satunya ketebalan dapat berpengaruh terhadap pelepasan obat dan onset kerja pada rute pemberian oral.	(30).
Tablet Salut		
Identifikasi	Identifikasi zat aktif berpengaruh pada keamanan dan efektivitas obat.	(19)
Kadar	Variabilitas kadar akan mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat.	(20).
Pengotor	Pengotor dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat. Sebagian besar munculnya efek samping yang tidak diinginkan dalam penggunaan obat disebabkan oleh ditemukannya pengotor dalam formulasi.	(21).
Keseragaman sediaan	Variabilitas dalam keseragaman dosis dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas.	(23).
Disolusi	Disolusi berpengaruh pada bioavailabilitas obat. Efikasi dan keamanan obat juga dapat dilihat dari hasil pengujian disolusi dikarenakan perubahan yang terjadi pada sediaan dapat mempengaruhi laju disolusi.	(26).

Uji mikrobiologi	Kontaminasi mikroba dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan efek terapeutik obat atau menyebabkan infeksi yang diinduksi oleh obat. Mikroba dalam obat juga dapat mengakibatkan perubahan sifat kimia, fisik dan organoleptik obat atau mengubah kandungan bahan aktif dan menyebabkan obat menjadi toksik	(31).
Waktu hancur	Waktu hancur dapat berpengaruh pada efikasi dan bioavailabilitas obat. Disintegrasi dapat meningkatkan peningkatan luas permukaan sehingga dapat menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi	(25).
Penampilan	Penampilan fisik tablet salut meliputi kekasaran permukaan dan perbedaan warna. Penampilan tablet salut dapat mempengaruhi stabilitas fisik dan disolusi selama penyimpanan.	(32,33).
Bobot tablet	Perbedaan pelepasan obat dapat dipengaruhi oleh adanya perbedaan bobot tablet.	(34).
Kekerasan	Dapat berpengaruh pada laju disintegrasi dan secara tidak langsung berhubungan dengan laju pelepasan obat.	(29).
Ketebalan	Parameter ini perlu dikontrol dengan ketat selama proses kompresi karena secara langsung mempengaruhi pelepasan zat aktif obat.	(29).
<i>Loss on Drying</i> (LOD)	Kadar air dapat mempengaruhi degradasi dan pertumbuhan mikroba pada produk dan dapat berpengaruh terhadap peningkatan masuknya air ke dalam tablet yang berpengaruh pada proses difusi obat. Kadar air yang terlalu tinggi atau terlalu rendah juga dapat mempengaruhi stabilitas fisika dan kimia dari tablet yang dihasilkan.	(20,33,34).

Critical Process Parameter

Critical Process Parameter (CPP) merupakan parameter proses yang variabilitasnya dapat berpengaruh pada atribut mutu kritis sehingga harus dipantau dan dikendalikan untuk menjamin mutu yang diinginkan. CPP dapat berubah sepanjang siklus hidup produk seiring dengan munculnya informasi baru yang diperoleh dan peningkatan pemahaman terkait dengan proses pengembangan obat yang dilakukan. CPP dapat bervariasi tergantung pada jenis produk, atribut zat dalam produk dan profil target produk, bahkan jika proses pembuatannya sama. Selain itu, CPP juga tergantung pada jenis kontrol peralatan yang digunakan (37). Penentuan CPP dapat dilakukan menggunakan *tools* manajemen risiko seperti *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA) dengan menghitung nilai *Risk Priority Number* (RPN) untuk mengidentifikasi parameter proses mana yang memiliki peluang terbesar dalam menyebabkan kegagalan produk ataupun dengan menggunakan metode komputasi *Design of Experimentation* (DoE) seperti *Factorial Design* untuk mengetahui besaran rentang CPP yang optimal (5).

Dari hasil pencarian yang dilakukan, berikut merupakan CPP yang termasuk dalam proses pembuatan tablet salut selaput:

Tabel 2. *Critical Process Parameter* dalam Proses Pembuatan Tablet Salut Selaput

Tahapan Proses	Critical Process Parameter	Justifikasi	Referensi
Pengadukan	Waktu pengadukan	Waktu pengadukan yang sesuai dapat mempengaruhi tingkat homogenitas dan mencegah terjadinya segregasi yang dapat berdampak pada keseragaman kandungan obat.	(38,39).
	Kecepatan pengadukan	Kecepatan pengadukan berpengaruh terhadap homogenitas.	(40).
	Kelembaban lingkungan	Dapat berpengaruh pada proses pencetakan tablet. Selain itu, kelembaban lingkungan juga berpengaruh pada kekerasan tablet yang dihasilkan.	(41).
	<i>Holding time</i>	<i>Holding time</i> dalam setiap tahapan manufaktur dapat mempengaruhi masa simpan produk yang dihasilkan	(42).
Granulasi Basah	Waktu pengadukan	Dapat secara signifikan mempengaruhi sifat granul, termasuk distribusi ukuran, bentuk, porositas dan kerapatan curah. Ketidaksesuaian dapat membahayakan kualitas produk akhir termasuk stabilitas, disintegrasi tablet, serta disolusi dan bioavailabilitas obat.	(43).
	Kecepatan pengadukan	Kecepatan pengadukan berpengaruh terhadap homogenitas.	(40).

Kecepatan chopper		Kecepatan chopper secara signifikan mempengaruhi ukuran granul yang dihasilkan.	(44).
Kecepatan impeller		Kecepatan impeler yang tidak tepat dapat menyebabkan distribusi bahan pengikat yang tidak merata sehingga mengakibatkan pembentukan granul menjadi tidak terkontrol.	(45).
Jumlah penambahan larutan granul		Jumlah penambahan larutan pada tahap granulasi basah berpengaruh terhadap keseragaman dosis yang dihasilkan	(46).
Pengayakan	Ukuran mesh	Ukuran mesh dalam proses pengayakan berpengaruh terhadap sifat fisika dan kimia tablet, berupa pemerian, waktu disintegrasi, friability, laju disolusi, dan kadar sediaan yang dihasilkan.	(47).
Pengeringan	Suhu udara masuk	Semakin tinggi suhu yang digunakan, semakin cepat penurunan kadar air.	(48).
	Waktu pengeringan	Waktu pengeringan dapat berpengaruh terhadap kadar air. Pengeringan yang terlalu lama dapat menyebabkan granul menjadi over-drying (terlalu kering) sehingga dapat menyebabkan kerusakan.	(35).
Pencetakan Tablet	<i>Feeder speed</i>	<i>Feeder speed</i> secara signifikan berpengaruh pada variabilitas bobot tablet.	(49).
	<i>Compression force</i>	<i>Compression force</i> secara signifikan berpengaruh pada kekerasan, ketebalan, friabilitas, serta waktu disintegrasi dari sediaan.	(50).

Pengadukan Larutan Salut	Kecepatan pengadukan	Kecepatan pengadukan berpengaruh terhadap homogenitas.	(40)
	Waktu pengadukan	Tingkat homogenitas meningkat seiring dengan lamanya waktu pencampuran.	(38).
Penyalutan	Kecepatan putaran pan	Kecepatan putaran pan berpengaruh terhadap ukuran, bentuk, dan ketebalan sediaan tablet yang dihasilkan.	(51).
	Temperatur udara masuk	Penguapan air dan keseragaman lapisan sangat tergantung pada temperatur udara masuk. Temperatur udara masuk yang tinggi dapat menyebabkan tablet menjadi terlalu kering dan menyebabkan permukaan menjadi kasar, temperatur udara masuk yang rendah dapat menyebabkan tablet lengket, menempel dan meningkatkan kadar air tablet sehingga dapat mempengaruhi stabilitas produk yang dihasilkan.	(50).
	Laju semprotan <i>nozzle</i>	Tingkat semprotan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan pengeringan yang tidak memadai, menempel, lengket, dan membuat lapisan salut berefek 'kulit jeruk'. Sehingga, laju semprot yang lebih pelan menghasilkan keseragaman yang lebih baik Laju semprot juga berdampak terhadap kekasaran permukaan dan penambahan berat. Selain itu, laju semprot juga berdampak terhadap kekasaran permukaan dan penambahan berat.	(50,52)
	Tekanan udara atomisasi	<i>Spray drying</i> dapat dilakukan apabila menggunakan tekanan udara yang tinggi. Tekanan udara yang lebih rendah dapat menyebabkan cacat seperti lengket dan terkelupas karena pembentukan ukuran tetesan coating yang besar. Kekasaran tablet juga tergantung pada tekanan udara atomisasi.	(50).

Kesimpulan

Atribut mutu yang berpotensi untuk menjadi CQA sebaiknya harus dapat diidentifikasi dari setiap ruahan granul, inti tablet serta tablet salut. Selain itu, setiap tahapan proses dari mulai pengadukan, granulasi basah, pengayakan, pengeringan, pencetakan tablet, pencampuran larutan salut, serta penyalutan memiliki CPP yang perlu dipantau agar dapat dihasilkan produk yang sesuai dengan yang target profil obat yang diharapkan, meminimalisasi timbulnya permasalahan dalam proses produksi serta menjamin konsistensi mutu produk yang dihasilkan.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada

- 1). apt. Rina Wijayanti, S. Farm., dan Dr. apt. Sandra Megantara, M.Farm sebagai dosen pembimbing yang telah membantu penulis dalam seluruh rangkaian proses pengerjaan *review* artikel ini.
- 2). Semua orang yang terlibat dan mendukung dalam proses pengerjaan *review* artikel ini

Daftar Pustaka

1. Lawton VM. The role of pharmaceutical marketing [Internet]. Second Edi. Drug Discovery and Development: Technology in Transition. Elsevier Ltd; 2013. 303–317 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-4299-7.00021-4>
2. Namjoshi S, Dabbaghi M, Roberts MS, Grice JE, Mohammed Y. Quality by design: Development of the quality target product profile (QTPP) for semisolid topical products. *Pharmaceutics*. 2020;12(3).
3. Ramya K, Bhavani K, Teja TS, Babu PS, Kurra P. An Outline of Quality by Design in Pharmaceutical Development - ProQuest. 2021;(August). Available from: <https://www.proquest.com/docview/2529334477?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true>
4. Djuris J, Ibric S, Djuric Z. Quality-by-design in pharmaceutical development [Internet]. Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology. Woodhead Publishing Limited; 2013. 1–16 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1533/9781908818324.1>
5. Zhang L, Mao S. Application of quality by design in the current drug development. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. 2017;12(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2016.07.006>
6. Aksu B, Sezer AD, Yegen G, Kuşçu L. QbD Implementation in Biotechnological Product Development Studies. *Spec Top Drug Discov*. 2016;
7. Pramod K, Tahir Ma, Charoo N, Ansari S, Ali J. Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *Int J Pharm Investig*. 2016;6(3):129.
8. Mohurle MSM, J. Asnani MDA, R. Chaple DD, Kurian MJ, G. Bais MA. Quality by Design (QbD): An Emerging Trend in Improving Quality and Development of Pharmaceuticals. *Saudi J Med Pharm Sci*. 2019;05(12):1132–8.

9. Nayak BK, Elchidana P, Sahu PK. A quality by design approach for coating process parameter optimization. *Indian J Pharm Sci.* 2017;79(3):345–52.
10. Zaid AN. A comprehensive review on pharmaceutical film coating: Past, present, and future. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4613–23.
11. Chappidi SR, Bhargav E, Marikunte V, Chinthaginjala H, Jyothi MV, Pisay M, et al. A cost effective (QbD) approach in the development and optimization of Rosiglitazone maleate mucoadhesive extended release tablets – In vitro and ex vivo. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(2):281–8.
12. QbD Y, Barresi A, Vallan A, Arsiccio A, Kim J-E, Park Y-J. Citation: Consideration for Developing a Double-Layered Tablet into a Single-Layered Tablet with Academic Editors: Antonello QbD Consideration for Developing a Double-Layered Tablet into a Single-Layered Tablet with Telmisartan and Amlodipine. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022;2022:377. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020377>
13. Azad MA, Capellades G, Wang AB, Klee DM, Hammersmith G, Rapp K, et al. Impact of Critical Material Attributes (CMAs)-Particle Shape on Miniature Pharmaceutical Unit Operations. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(3):1–11.
14. Ranjan D, Bodla RB. *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP) QbD: Key to Quality Pharmaceuticals.* 2018;260–5. Available from: <http://saspublisher.com/sajp/>
15. Liu H, Galbraith SC, Ricart B, Stanton C, Smith-Goettler B, Verdi L, et al. Optimization of critical quality attributes in continuous twin-screw wet granulation via design space validated with pilot scale experimental data Graphical Abstract HHS Public Access. 2017;525(1):249–63.
16. Aksu B, Mesut B. Quality by design (QbD) for pharmaceutical area. *J Pharm Istanbul Univ.* 2015;45(2):233–51.
17. McDermott O, Antony J, Sony M, Daly S. Barriers and Enablers for Continuous Improvement Methodologies within the Irish Pharmaceutical Industry. *Processes.* 2022;10(1).
18. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J.* 2014;16(4):771–83.
19. Shprakh Z. Formulation of somatostatin analog tablets using quality by design approach. *J Appl Pharm Sci.* 2021;11(4):96–105.
20. Triantafillidis JK, Malgarinos G. Long-term efficacy and safety of otilonium bromide in the management of irritable bowel syndrome: A literature review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7(1):75–82.
21. El Sherbiny D, El Sherbiny D, Wahba MEK, Wahba MEK. Analysis of some pharmaceuticals in the presence of their synthetic impurities by applying hybrid micelle liquid chromatography. *Open Chem.* 2020;18(1):377–90.
22. Mashinchian O, Johari-Ahar M, Ghaemi B, Rashidi M, Barar J, Omid Y. Impacts of quantum dots in molecular detection and bioimaging of cancer. *BiolImpacts.* 2014;4(3):149–66.

23. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. Fda [Internet]. 2012;(April):1–107. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../UCM304305.pdf>
24. van den Ban S, Goodwin DJ. The Impact of Granule Density on Tabletting and Pharmaceutical Product Performance. *Pharm Res*. 2017;34(5):1002–11.
25. Silva DA, Webster GK, Bou-Chacra N, Löbenberg R. The significance of disintegration testing in pharmaceutical development. *Dissolution Technol*. 2018;25(3):30–8.
26. Polli JE, Abrahamsson BS, Yu LX, Dickinson PA, Lee WW, Stott PW, et al. Mini-Review Themed Issue: Bioequivalence, Biopharmaceutics Classification System, and Beyond Clinical Relevance of Dissolution Testing in Quality by Design.
27. Zaid AN, Al-Ramahi R, Ghoush AA, Malkieh N, Kharaof M. Influence of physical factors on tablet splitting, weight and content uniformity of atenolol tablets. *J Pharm Investig*. 2012;42(5):229–34.
28. Tafere C, Yilma Z, Abrha S, Yehualaw A. Formulation, in vitro characterization and optimization of taste-masked orally disintegrating co-trimoxazole tablet by direct compression. *PLoS One*. 2021 Mar 1;16(3 March).
29. More S, Ghodekar S, B R, K B, M P, A J. MULTILAYERED TABLET: A NOVEL APPROACH FOR ORAL DRUG DELIVERY. *Int J Pharm Sci Res*. 2018;9(3):872–82.
30. Molavi F, Hamishehkar H, Nokhodchi A. Impact of tablet shape on drug dissolution rate through immediate released tablets. *Adv Pharm Bull [Internet]*. 2020;10(4):656–61. Available from: <https://doi.org/10.34172/apb.2020.079>
31. Ratajczak M, Kubicka MM, Kamińska D, Sawicka P, Długaszewska J. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. *Saudi Pharm J*. 2015;23(3):303–7.
32. Yoshino H, Hara Y, Dohi M, Yamashita K, Hakomori T, Kimura S ichiro, et al. A Scale-up Approach for Film Coating Process Based on Surface Roughness as the Critical Quality Attribute. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(3):1243–53.
33. Hakim EM, I.E K. Formulation and development of aqueous film coating for moisture protection of hygroscopic *Herniaria glabra* tablets. *Turkish J Pharm Sci*. 2021;0(0):0–0.
34. Faehelebom KMS, Al-Tabakha MMM, Eissa NAM, Javadi J. Evaluation of certain pharmaceutical quality attributes of lisinopril split tablets. *Sci Pharm*. 2016;84(4):646–53.
35. Sanzida N. Determination of Optimum Drying Temperature Profile by Iterative Learning Control (ILC) Method to Obtain a Desired Moisture Content in Tablets. *Chem Eng Res Bull*. 2018;20(1):1.
36. Ammar HO, Ghorab MM, Felton LA, Gad S, Fouly AA. Effect of Antiadherents on the Physical and Drug Release Properties of Acrylic Polymeric Films. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Jun 1;17(3):682–92.
37. Mesut B, Özsoy Y, Aksu B. The place of drug product critical quality parameters in quality by design (QBD). *Turkish J Pharm Sci*. 2015;12(1):75–92.

38. Gandhi A, Sen SO, Manna D, Roy C, Sen KK, Roy SD. Studies on the Effect of Mixing Time, Speed and Concentration of One Component on Mixing Index. *Indian Res J Pharm Sci*. 2017;04(01):887–94.
39. Jakubowska E, Ciepluch N. Blend segregation in tablets manufacturing and its effect on drug content uniformity—a review. *Pharmaceutics*. 2021;13(11).
40. Järvinen MA, Paaso J, Paavola M, Leiviskä K, Juuti M, Muzzio F, et al. Continuous direct tablet compression: Effects of impeller rotation rate, total feed rate and drug content on the tablet properties and drug release. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39(11):1802–8.
41. Juvonen H, Antikainen O, Lemmens M, Ehlers H, Juppo A. The effect of relative humidity and formulation variables on chewable xylitol-sorbitol tablets. *Int J Pharm*. 2021;601(April).
42. Sayeed SY, Goyal A. Hold-Time Study for Pharmaceutical Tablet During Manufacturing Process: an Innovative Step. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(1):427.
43. Shi L, Feng Y, Sun CC. Massing in high shear wet granulation can simultaneously improve powder flow and deteriorate powder compaction: A double-edged sword. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2011;43(1–2):50–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2011.03.009>
44. Zhang Y, Brian Chi-Yan C, Zhou W, Xu B, Gao X, Qiao Y, et al. Improved understanding of the high shear wet granulation process under the paradigm of quality by design using *Salvia miltiorrhiza* granules. *Pharmaceutics*. 2019;11(10).
45. Thapa P, Choi DH, Kim MS, Jeong SH. Effects of granulation process variables on the physical properties of dosage forms by combination of experimental design and principal component analysis. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. 2019;14(3):287–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.08.006>
46. Almutairy BK, Khafagy ES, Alalaiwe A, Aldawsari MF, Alshahrani SM, Alsulays BB, et al. Enhancing the poor flow and tableting problems of high drug-loading formulation of canagliflozin using continuous green granulation process and design-of-experiment approach. *Pharmaceutics*. 2020;13(12):1–17.
47. Ghose S. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*. *Int J Pharm Res Sch*. 2016;5(1):671–7.
48. Ryckaert A, Ghijs M, Portier C, Djuric D, Funke A, Vervaet C, et al. The influence of equipment design and process parameters on granule breakage in a semi-continuous fluid bed dryer after continuous twin-screw wet granulation. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):1–14.
49. Peddapatla RVG, Sheridan G, Slevin C, Swaminathan S, Browning I, O'reilly C, et al. Process model approach to predict tablet weight variability for direct compression formulations at pilot and production scale. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1–14.
50. Nayak BK, Elchidana P, Dixit M, Sahu PK. QbD approach: Tablet compression process optimization using design of experiments. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2016;38(2):45–53.

51. Lin H, May RK, Evans MJ, Zhong S, Gladden LF, Shen Y, et al. Impact of Processing Conditions on Inter-tablet Coating Thickness Variations Measured by Terahertz In-Line Sensing. *J Pharm Sci* [Internet]. 2015;104(8):2513–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.24503>
52. Dubey A, Boukouvala F, Keyvan G, Hsia R, Saranteas K, Brone D, et al. Improvement of tablet coating uniformity using a quality by design approach. *AAPS PharmSciTech*. 2012;13(1):231–46.

