

260112210056_alifia syifa
pebrianti_review Artikel_Format
Majalah Farmasetika
저자 Turnitin Checker

제출일: 2022년 03월 25일 오후 05:18 (UTC+0900)

제출 아이디: 1792551943

파일명: a_Syifa_Pebrianti_Review_Artikel_Format_Majalah_Farmasetika.docx (38.99K)

단어 수: 3365

글자 수: 21603

5
TINJAUAN *CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES (CQA)* DAN *CRITICAL PROCESS PARAMETER (CPP)* SEBAGAI BAGIAN DARI PENDEKATAN *QUALITY BY DESIGN* DALAM PROSES PENGEMBANGAN TABLET SALUT FILM

9
Alifia Syifa Pebrianti¹, Rina Wijayanti², Sandra Megantara¹

¹ Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

² PT. Menarini Indria Laboratories, Indonesia
alifiasyifa13@gmail.com

2
ABSTRAK

Quality by Design (QbD) merupakan suatu pendekatan sistematis untuk pengembangan produk yang dimulai dengan penetapan tujuan dan menekankan pemahaman produk, proses serta 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 film. Sehingga, tujuan dari *review* ini adalah untuk mengetahui CQA dan CPP pada proses pengembangan tablet salut film. Dalam membuat *review* ini digunakan 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 film

ABSTRACT

4
Quality by Design (QbD) is a systematic approach in product development that begins with goal setting and emphasizes product, process, and process control understanding, based on science and quality risk management. There are several elements in QbD, including *Critical Quality Attributes (CQA)* and *Critical Parameter Process (CPP)*. Most of the tablet dosage forms on the market are film-coated tablets. Thus, the purpose of this review is to determine CQA and CPP in the process of development of film-coated tablets. In process review, journals and articles searched on the internet were used through the website (with the selected category being PubMed), *science direct*, and *google scholar* which have been published in the last ten years. As the result, it found that quality attributes that have the potential to become CQA can be identified from each bulk granule, tablet core, and coated tablet. In addition, every stage of the process from mixing, wet granulation, sieving, drying, tableting, mixing coating solution, and coating has a CPP that needs to be monitored to produce the expected product.

Keywords: QbD, CQA, CPP, coated film tablet

Pendahuluan

QbD merupakan sebuah konsep yang dikenalkan oleh *International Conference on Harmonization (ICH) Q8*, 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 mutu¹.

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, proses pembuatan produk obat tetap, dan pengujian produk akhir. Apabila semua spesifikasi kompendial atau standar lain dipenuhi, bahan tersebut dapat digunakan untuk pembuatan atau 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 target².

Dengan melakukan penerapan pendekatan QbD dalam proses pengembangan produk, dapat dilakukan *quality control* 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 penyimpanan, 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^{3,4}.

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*².

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 diinginkan⁵.

Pelapisan film merupakan suatu bagian yang penting dalam proses pembuatan tablet. Sebagian besar bentuk sediaan tablet di pasaran dilapisi film. Tujuan utama untuk pelapisan bentuk sediaan film pelepasan segera adalah untuk memberikan identifikasi warna, untuk meningkatkan stabilitas, menutupi rasa. Proses penyalutan melibatkan penyemprotan formulasi berbasis polimer yang seragam ke seluruh permukaan sediaan. Berbagai permasalahan dapat muncul dalam proses produksi tablet salut film akibat dari permasalahan pada inti tablet, kesalahan pada proses pelapisan dan/atau kesalahan formulasi. Sehingga, diperlukan pemahaman yang penuh tentang sifat dari berbagai eksipien yang digunakan untuk menghasilkan inti tablet yang baik serta memahami keseluruhan proses manufaktur untuk dapat menghindari kesalahan tersebut^{6,7}.

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

1 Metode

Metode yang digunakan pada *review* artikel ini adalah 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 terkait kata kunci tersebut dan telah dipublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir.

Hasil dan Pembahasan

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, konfigurasi skor, 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 pengendaliannya⁸. Dari hasil pencarian yang dilakukan, berikut merupakan CQA dalam proses pembuatan tablet salut film:

Tabel 1 Critical Quality Attribute (CQA) dalam Proses Pembuatan Tablet Salut Film

Atribut Mutu	Justifikasi	Referensi
Granul		
Penampilan	Penampilan granul yang homogen dapat meningkatkan keseragaman zat aktif dan meningkatkan kerapatan/kepadatan campuran	[9]
LOD	Kadar air dapat mempengaruhi degradasi dan pertumbuhan mikroba pada produk. Pembuatan produk dilakukan dengan menggunakan metode granulasi basah sehingga LOD dapat menjadi CQA yang potensial dikarenakan produk A tidak stabil di air.	[10]
<i>Bulk Density</i>	Kerapatan granul dapat mempengaruhi kompresibilitas, tabletabilitas, dan kompaktibilitas pada proses pencetakan tablet.	[11]
Identifikasi	Identifikasi zat aktif berpengaruh pada keamanan dan efektivitas obat.	[10]
Kadar	Variabilitas kadar akan mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat. Hal ini sesuai dengan hasil uji klinis dimana dosis terapi untuk produk A adalah 40 mg tiga kali sehari.	[12]
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.	[13]
Inti Tablet		
Penampilan	Bentuk tablet adalah faktor yang sangat penting untuk tahap pelapisan film	[10]
Friabilitas	Friabilitas secara signifikan mempengaruhi waktu disintegrasi dan meningkatkan laju disolusi sehingga berpengaruh pada efektivitas obat.	[14]
Identifikasi	Identifikasi zat aktif berpengaruh pada keamanan dan efektivitas obat.	[10]

Atribut Mutu	Justifikasi	Referensi
Kadar	Variabilitas kadar akan mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat. Hal ini sesuai dengan hasil uji klinis dimana dosis terapi untuk produk A adalah 40 mg tiga kali sehari.	[12]
Waktu disintegrasi	Waktu disintegrasi dapat berpengaruh pada efikasi dan bioavailabilitas obat. Disintegrasi dapat meningkatkan peningkatan luas permukaan sehingga dapat menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi.	[15]
Disolusi	Efikasi dan keamanan obat juga dapat dilihat dari hasil pengujian disolusi dikarenakan perubahan yang terjadi pada sediaan dapat mempengaruhi laju disolusi.	[16]
Keseragaman sediaan	Variabilitas dalam keseragaman dosis dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas.	[10]
Kekerasan	Dapat berpengaruh pada laju disintegrasi dan secara tidak langsung berhubungan dengan laju pelepasan obat.	[17]
Ketebalan	Parameter ini perlu dikontrol dengan ketat selama proses kompresi karena secara langsung mempengaruhi kekerasan tablet dan secara tidak langsung mempengaruhi pelepasan zat aktif obat.	[17]
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.	[13]
Tablet Salut		
Bobot tablet	Bobot tablet tidak secara langsung mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat. Tablet bersalut dan tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau kurang, dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50% bobot sediaan, harus memenuhi syarat uji keseragaman kandungan.	[18]
Kekerasan	Dapat berpengaruh pada laju disintegrasi dan secara tidak langsung berhubungan dengan laju pelepasan obat.	[17]
Ketebalan	Parameter ini perlu dikontrol dengan ketat selama proses penyalutan karena secara langsung mempengaruhi pelepasan zat aktif obat.	[17]
<i>Loss on Drying</i> (LOD)	Kadar air dapat mempengaruhi degradasi dan pertumbuhan mikroba pada produk. Pembuatan produk dilakukan dengan menggunakan metode granulasi basah sehingga LOD dapat menjadi CQA yang potensial .	[10]
Waktu disintegrasi	Waktu disintegrasi dapat berpengaruh pada efikasi dan bioavailabilitas obat. Disintegrasi dapat meningkatkan peningkatan luas permukaan sehingga dapat menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi	[15]
Identifikasi	Identifikasi zat aktif berpengaruh pada keamanan dan efektivitas obat.	[10]
Kadar	Variabilitas kadar akan mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat. Hal ini sesuai dengan hasil uji klinis dimana dosis terapi untuk produk A adalah 40 mg tiga kali sehari.	[12]

Atribut Mutu	Justifikasi	Referensi
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.	[13]
Keseragaman sediaan	Variabilitas dalam keseragaman dosis dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas.	[10]
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.	[16]
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	[19]

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 meningkatkan pemahaman

terkait dengan proses pengembangan obat yang dilakukan. CPP dapat bervariasi tergantung pada jenis produk, atribut target dalam produk dan profil target produk, bahkan jika proses pembuatannya sama. Selain itu, CPP juga tergantung pada jenis kontrol peralatan yang digunakan²⁰. Dari hasil pencarian yang dilakukan, berikut merupakan CPP dalam proses pembuatan tablet salut film:

Tabel 2 Critical Process Parameter dalam Proses Pembuatan Tablet Salut Film

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.	[21, 22]
	Kecepatan pengadukan	Kecepatan pengadukan berpengaruh terhadap homogenitas.	[23]
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.	[24]
	Kecepatan pengadukan	Kecepatan pengadukan berpengaruh terhadap homogenitas.	[23]

Tahapan Proses	Critical Process Parameter	Justifikasi	Referensi
	Kecepatan <i>chopper</i>	Kecepatan chopper secara signifikan mempengaruhi ukuran granul yang dihasilkan.	[25]
	Kecepatan <i>impeller</i>	Kecepatan impeler yang tidak tepat dapat menyebabkan distribusi bahan pengikat yang tidak merata sehingga mengakibatkan pembentukan granul menjadi tidak terkontrol.	[26]
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.	[27]
Pengeringan	Suhu udara masuk	Semakin tinggi suhu yang digunakan, semakin cepat penurunan kadar air.	[28]
	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.	[29]
Pencetakan Tablet	<i>Feeder speed</i>	Feeder speed secara signifikan berpengaruh pada variabilitas bobot tablet.	[30]
	<i>Compression force</i>	Compression force secara signifikan berpengaruh pada kekerasan, ketebalan, friabilitas, serta waktu disintegrasi dari sediaan.	[31]
Pengadukan Larutan Salut	Kecepatan pengadukan	Kecepatan pengadukan berpengaruh terhadap homogenitas.	[23]
	Waktu pengadukan	Tingkat homogenitas meningkat seiring dengan lamanya waktu pencampuran.	[21]
Penyalutan dengan <i>Pan Coating</i>	Kecepatan putaran pan	Kecepatan putaran pan berpengaruh terhadap ukuran, bentuk, dan ketebalan sediaan tablet yang dihasilkan.	[32]
	Suhu tablet	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	[6]

Tahapan Proses	Critical Process Parameter	Justifikasi	Referensi
		air tablet sehingga dapat mempengaruhi stabilitas produk yang dihasilkan.	
	Laju semprotan nozzle	Tingkat semprotan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan pengeringan yang tidak memadai, menempel, lengket, dan membuat lapisan salut berefek 'kulit jeruk'. Laju semprot juga berdampak terhadap kekasaran permukaan dan penambahan berat.	[6]
	Tekanan udara atomisasi	Spray drying 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.	[6]

Kesimpulan

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.

Daftar Pustaka

- Djuris, J., Ibric, S. and Djuric, Z. 2013. *Quality-by-design in pharmaceutical development. Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology*. Woodhead Publishing Limited. doi: 10.1533/9781908818324.1.
- Zhang, L. and Mao, S. 2017. Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V., 12(1), pp. 1–8. doi: 10.1016/j.ajps.2016.07.006.
- Aksu, B., Sezer, A. D., Yegen, G. and Kusçu, L. 2016. QbD Implementation in Biotechnological Product Development Studies. *Special Topics in Drug Discovery*. doi: 10.5772/66296.
- Pramod, K., Tahir, Ma., Charoo, N., Ansari, S. and Ali, J. 2016. Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), p. 129. doi: 10.4103/2230-973x.187350.
- Mohurle, M. S. M., J. Asnani, M. D. A., R. Chaple, D. D., Kurian, M. J. and G. Bais, M. A. 2019. Quality by Design (QbD): An Emerging Trend in Improving Quality and Development of Pharmaceuticals. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 05(12), pp. 1132–1138. doi: 10.36348/sjmps.2019.v05i12.019.
- Nayak, B. K., Elchidana, P. and Sahu, P. K. 2017. A quality by design approach for coating process parameter optimization. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(3), pp. 345–352. doi: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000236.
- Zaid, A. N. 2020. A comprehensive review on pharmaceutical film coating: Past, present,

- and future. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, pp. 4613–4623. doi: 10.2147/DDDT.S277439.
8. Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K. and Woodcock, J. 2014. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS Journal*, 16(4), pp. 771–783. doi: 10.1208/s12248-014-9598-3.
 9. Mashinchian, O., Johari-Ahar, M., Ghaemi, B., Rashidi, M., Barar, J. and Omid, Y. 2014. Impacts of quantum dots in molecular detection and bioimaging of cancer. *BioImpacts*, 4(3), pp. 149–166. doi: 10.15171/bi.2014.008.
 10. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2012. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. *Fda*, (April), pp. 1–107. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../UCM304305.pdf>.
 11. van den Ban, S. and Goodwin, D. J. 2017. The Impact of Granule Density on Tableting and Pharmaceutical Product Performance. *Pharmaceutical Research*. *Pharmaceutical Research*, 34(5), pp. 1002–1011. doi: 10.1007/s11095-017-2115-5.
 12. Triantafillidis, J. K. and Malgarinos, G. 2014. Long-term efficacy and safety of otilonium bromide in the management of irritable bowel syndrome: A literature review. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 7(1), pp. 75–82. doi: 10.2147/CEG.S46291.
 13. El Sherbiny, D., El Sherbiny, D., Wahba, M. E. K. and Wahba, M. E. K. 2020. Analysis of some pharmaceuticals in the presence of their synthetic impurities by applying hybrid micelle liquid chromatography. *Open Chemistry*, 18(1), pp. 377–390. doi: 10.1515/chem-2020-0041.
 14. Tafere, C., Yilma, Z., Abrha, S. and Yehualaw, A. 2021. Formulation, in vitro characterization and optimization of taste-masked orally disintegrating co-trimoxazole tablet by direct compression. *PLoS ONE*. Public Library of Science, 16(3 March). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0246648.
 15. Silva, D. A., Webster, G. K., Bou-Chacra, N. and Löbenberg, R. 2018. The significance of disintegration testing in pharmaceutical development. *Dissolution Technologies*, 25(3), pp. 30–38. doi: 10.14227/DT250318P30.
 16. Polli, J. E., Abrahamsson, B. S., Yu, L. X., Dickinson, P. A., Lee, W. W., Stott, P. W., Townsend, A. I., Smart, J. P., Ghahramani, P., Hammett, T., Billett, L., Behn, S., Gibb, R. C. and Abrahamsson, B. no date. Mini-Review Themed Issue: Bioequivalence, Biopharmaceutics Classification System, and Beyond Clinical Relevance of Dissolution Testing in Quality by Design. doi: 10.1208/s12248-008-9034-7.
 17. More, S., Ghodekar, S., B, R., K, B., M, P. and A, J. 2018. MULTILAYERED TABLET: A NOVEL APPROACH FOR ORAL DRUG DELIVERY. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 9(3), pp. 872–882.
 18. Depkes RI. 2020. Farmakope Indonesia VI. Jakarta: Depkes RI.
 19. Ratajczak, M., Kubicka, M. M., Kamińska, D., Sawicka, P. and Długaszewska, J. 2015. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(3), pp. 303–307. doi: 10.1016/j.jsps.2014.11.015.
 20. Mesut, B., Özsoy, Y. and Aksu, B. 2015. The place of drug product critical quality parameters in quality by design (QBD). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), pp. 75–92.
 21. Gandhi, A., Sen, S. O., Manna, D., Roy, C., Sen, K. K. and Roy, S. D. 2017. Studies on the Effect of Mixing Time, Speed and Concentration of One Component on Mixing Index. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*, 04(01), pp. 887–894. doi: 10.21276/irjps.2017.4.1.3.
 22. Jakubowska, E. and Ciepluch, N. 2021. Blend segregation in tablets manufacturing and its effect on drug content uniformity—a review. *Pharmaceutics*, 13(11). doi: 10.3390/pharmaceutics13111909.

23. Järvinen, M. A., Paaso, J., Paavola, M., Leiviskä, K., Juuti, M., Muzzio, F. and Järvinen, K. 2013. Continuous direct tablet compression: Effects of impeller rotation rate, total feed rate and drug content on the tablet properties and drug release. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(11), pp. 1802–1808. doi: 10.3109/03639045.2012.738681.
24. Shi, L., Feng, Y. and Sun, C. C. 2011. Massing in high shear wet granulation can simultaneously improve powder flow and deteriorate powder compaction: A double-edged sword. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V., 43(1–2), pp. 50–56. doi: 10.1016/j.ejps.2011.03.009.
25. Zhang, Y., Brian Chi-Yan, C., Zhou, W., Xu, B., Gao, X., Qiao, Y. and Luo, G. 2019. Improved understanding of the high shear wet granulation process under the paradigm of quality by design using *Salvia miltiorrhiza* granules. *Pharmaceutics*, 11(10). doi: 10.3390/pharmaceutics11100519.
26. Thapa, P., Choi, D. H., Kim, M. S. and Jeong, S. H. 2019. Effects of granulation process variables on the physical properties of dosage forms by combination of experimental design and principal component analysis. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V., 14(3), pp. 287–304. doi: 10.1016/j.ajps.2018.08.006.
27. Ghose, S. 2016. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS). *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*, 5(1), pp. 671–677.
28. Ryckaert, A., Ghijs, M., Portier, C., Djuric, D., Funke, A., Vervae, C. and De Beer, T. 2021. 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*, 13(2), pp. 1–14. doi: 10.3390/pharmaceutics13020293.
29. Sanzida, N. 2018. Determination of Optimum Drying Temperature Profile by Iterative Learning Control (ILC) Method to Obtain a Desired Moisture Content in Tablets. *Chemical Engineering Research Bulletin*, 20(1), p. 1. doi: 10.3329/ceerb.v20i1.36923.
30. Peddapatla, R. V. G., Sheridan, G., Slevin, C., Swaminathan, S., Browning, I., O'reilly, C., Worku, Z. A., Egan, D., Sheehan, S. and Crean, A. M. 2021. Process model approach to predict tablet weight variability for direct compression formulations at pilot and production scale. *Pharmaceutics*, 13(7), pp. 1–14. doi: 10.3390/pharmaceutics13071033.
31. Nayak, B. K., Elchidana, P., Dixit, M. and Sahu, P. K. 2016. QbD approach: Tablet compression process optimization using design of experiments. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 38(2), pp. 45–53.
32. Lin, H., May, R. K., Evans, M. J., Zhong, S., Gladden, L. F., Shen, Y. and Zeitler, J. A. 2015. Impact of Processing Conditions on Inter-tablet Coating Thickness Variations Measured by Terahertz In-Line Sensing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier Masson SAS, 104(8), pp. 2513–2522. doi: 10.1002/jps.24503.

260112210056_alifia syifa pebrianti_review Artikel_Format Majalah Farmasetika

독창성 보고서

15%

유사성 지표

15%

인터넷 출처

3%

출판물

7%

학생 보고서

일차 출처

1	journal.unpad.ac.id 인터넷 출처	6%
2	bikinpabrik.id 인터넷 출처	2%
3	123dok.com 인터넷 출처	1%
4	innovareacademics.in 인터넷 출처	1%
5	ppid.itera.ac.id 인터넷 출처	1%
6	atanitokyo.blogspot.com 인터넷 출처	1%
7	storage.googleapis.com 인터넷 출처	1%
8	www.cochranlibrary.com 인터넷 출처	1%
9	pdfs.semanticscholar.org 인터넷 출처	<1%

인용문 제외

꺼짐

일치 제외

꺼짐

참고 문헌 제외

켜짐