INHEALTH: INDONESIAN HEALTH JOURNAL
https://jurnal-eureka.com
e-ISSN: 2828-2663
p-ISSN: 2829-0542
DOI: https://doi.org/10.56314/inhealth.v4i2.305

Volume.4, Issue.2, *August* (2025) : 87~98
***Received**, 28 April 2025; **Accepted**, 18 July 2025; **Published**, 03 August 2025*

Quality By Design (QbD) Pada Pembuatan Tablet Alopurinol Menggunakan Kajian Literatur

Viviane Annisa[1]*
[1]Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Sleman, Indonesia
Correspondence* [1]E-mail: viviane@uii.ac.id

Abstrak
Quality by Design (QbD) dalam farmasi merupakan sistem manajemen mutu yang memprediksi, mengontrol, dan merespon secara sistematik terhadap risiko yang terjadi dalam tahap penelitian dan proses manufaktur. QbD telah memberikan pergeseran dari konvensional *Quality by Testing* (QbT) sebagai pendekatan untuk membangun kualitas produk dalam sistem yang dapat meminimalisisr terjadinya reject saat pengujian produk akhir. Pada artikel ini dilakukan implementasi QbD menggunakan kajian pustaka untuk mengembangkan tablet Allopurinol dengan cara mendefinisikan profil target, memilih faktor kritis, dan melakukan penilaian risiko. Tahapan awalnya dimulai dari mendefinisikan *Quality Target Product Profile* (QTPP), *Critical Quality Attributes* (CQA), *Critical material Attributes* (CMA) dan *Critical Process Parameters* (CPP), dan penilaian risiko. Dengan adanya studi pendekatan QbD dalam pembuatan tablet allopurinol, yield produk yang dihasilkan dapat maksimal dengan meminimalkan kegagalan selama produksi serta menghasilkan produk yang sesuai dengan spesifikasi sehingga mengurangi potensi reject selama pengujian.

Kata kunci: *Desain Mutu, Produksi Sediaan Farmasi, Allopurinol, Tablet, ICH Q8*

PENDAHULUAN

Quality by Design (QbD) berdasarkan ICH Q8 didefinisikan mutu sebagai kesesuaian zat obat atau produk obat dengan tujuan penggunaannya. Istilah ini mencakup atribut seperti identitas, kekuatan, dan kemurnian. QbD farmasi adalah pendekatan sistematis, ilmiah, berbasis risiko, holistik, dan proaktif terhadap pengembangan farmasi yang dimulai dengan tujuan yang telah ditetapkan dan menekankan pada pemahaman produk dan proses serta pengendalian proses. Ini berarti merancang dan mengembangkan formulasi serta proses manufaktur untuk memastikan produk yang telah ditetapkan sasaran kualitas (EMA, 2015a).

Pada tahun 2002, FDA mengumumkan inisiatif baru (cGMP untuk Abad ke-21: Pendekatan berbasis risiko) (FDA, 2004). Inisiatif ini dimaksudkan untuk memodernisasi peraturan FDA tentang kualitas farmasi, dan menetapkan

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

kerangka kerja peraturan baru yang berfokus pada manajemen risiko QbD, dan sistem kualitas. FDA menginisiasi prinsip QbD dengan maksud agar kualitas yang dibangun ke dalam produk dimulai dari awal proses pengembangan produk. Pendekatan konvensional yang telah ada sebelumnya, yakni *Quality by Testing* (QbT) dilakukan untuk menguji produk jadi sesuai dengan spesifikasi yang telah disetujui regulatori. Namun, apabila terjadi ketidaksesuaian spesifikasi, maka produk yang telah diproduksi tersebut harus direject. Hal ini menimbulkan kehilangan banyak biaya dan ketersediaan produk di pasaran. Maka dari itu untuk menjembatani regulatori dan industri, maka QbD dapat diaplikasikan. QbD merupakan suatu perubahan besar dari QbT untuk memastikan kualitas dari produk selama produksi yang dideskripsikan juga pada ICH Q8, Q9, dan Q10 (EMA, 2015a, 2015b, 2017). QbD untuk meningkatkan inovasi dan continuous improvement produk. Pengetahuan yang cukup pada sesuatu yang akan terjadi dalam produksi komersial dapat dijadikan acuan untuk mengatur sepesifikasi dan perubahan sehingga lebih fleksibel terhadap peraturan yang ada. Produk dan proses didesign untuk memberikan kepuasan pasien dan patuh terhadap regulatori dengan biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan pengaplikasian QbT (Charoo et al., 2012).

Secara keseluruhan, penerapan konsep QbD menghasilkan produk, proses, dan pemahaman keterkaitan yang lebih baik (Patil & Pethe, n.d.). Prediksi teoritis yang diindikasikan QbD dan pendekatan yang berfokus pada risiko membantu untuk melakukan kegiatan penelitian praktis yang lebih efektif, yang dapat diadaptasi bahkan pada fase awal pengembangan farmasi

Pada penelitian ini dilakukan implementasi QbD menggunakan kajian pustaka untuk mengembangkan tablet Alopurinol dengan cara mendefinisikan profil target, memilih faktor kritis, dan melakukan penilaian risiko. Penelitian ini belum ada yang melakukan sebelumnya dan penting dilakukan karena tujuan dari implementasi ini adalah sebagai acuan pembuatan tablet Alopurinol yang menerapkan QbD pada proses pengembangan obat. Penerapan QbD ini penting karena dapat meminimalisir terjadinya *reject* saat *scale-up* produksi produk tablet Alupurinol, sehingga berkontribusi penting pada industri farmasi.

METODE

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi literatur pada database scopus dengan keyword "quality by design", "tablet" serta literatur terkait.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. *Quality Target Product Profile* (QTPP)

Definisi dari QTPP adalah tahapan fundamental dalam formulasi obat tablet Alopurinol, meliputi penetapan parameter dan spesifikasi yang

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

diinginkan. Parameter kunci dipertimbangkan sesuai dengan *roadmap* komprehensif untuk pengembangan formulasi.

QTPP merupakan dasar untuk design formulasi/proses yang mencakup kriteria relevan terhadap karakteristik performa produk untuk pasien. QTPP mensyaratkan pemahaman tentang profil target produk. Data QTPP bermanfaat memprediksi karakteristik dari produk obat untuk mencapai target standar kualitas produk, yaitu keamanan dan efikasi. QTPP dapat didefinisikan dengan lebih jelas dengan melakukan penilaian awal terhadap risiko untuk setiap obat dengan mempertimbangkan karakteristik dan pengaturan pengembangannya (Lee et al., 2022). Komponen QTPP untuk obat sintetis terutama mencakup indikasi, dosis, rute pemberian, profil farmakokinetik, masa simpan (Gupta & Jhawat, 2017; Zurdo et al., 2015), sedangkan komponen QTPP untuk biofarmasi mencakup parameter farmakokinetik, disolusi, stabilitas, pH, aktivitas, kelarutan, dll. (Cunha et al., 2020). Hasil dari analisis QTPP dari QbD tablet Alopurinol dapat dilihat pada Tabel 1. Atribut kunci yang diperoleh dari QTPP, antara lain indikasi, efek samping, kontraindikasi, bentuk sediaan, rute administrasi, kekuatan dosis, dosis pemberian, farmakokinetik, pemerian fisik, kadar, pKa, kelarutan, disolusi, degradasi produk, stabilitas, penyimpanan, dan masa simpan. Setiap atribut kunci kemudian ditetapkan target yang diinginkan daam pembuatan tablet Alopurinol ini.

Tabel 1. *Quality Target Product Profile* (QTPP) Alopurinol

Atribut Kunci	Target
Indikasi	Hiperurisemia primer (gout) dan hiperurisemia sekunder (mencegah pengendapan asam urat dan kalsium oksalat)
Efek samping	Hipersensitifitas seperti eksploliatif, demam, limfodinopati, artragia, eosinofillia, reaksi kulit, gangguan saluran cerna, sakit kepala, vertigo, mengantuk, gangguan darah
Kontraindikasi	Hipersentif, serangan akut goat
Bentuk sediaan	Tablet
Rute administrasi	Oral
Kekuatan dosis	100 mg
Dosis pemberian	1 x sehari
Farmakokinetik	0,5-1,4 ug/mL atau 1-2 jam, sedangkan oxypurinol (metabolit aktif) mencapai 2,4 dan 6,4 µg/mL atau 3-4 jam
Pemerian fisik	Penampilan, ukuran, kerapuhan, kekerasan
Kadar	93,0%-107%
pKa	9,4
Kelarutan	Sangat sedikit larut air dan etanol. Tidak larut da-

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

	lam eter. Larut dalan kalium dan natrium hidroksida
Disolusi	Media disolusi 900 mL HCl 0,1 N dengan alat tipe 2 dengan 75 rpm selama 45 menit. Persyaratan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket
Degradasi produk	• Degradasi individu: < 0,5 % dari maksimum dosis harian • Degradasi total: < 1,0% dari maksimum dosis harian
Stabilitas	*Shelf-time:* 36 bulan pada suhu ruang
Penyimpanan	Disimpan dalam wadah tertutup untuk menjaga *shelf-time* dan menjamin integritas obat selama pengiriman
Masa Simpan	2 tahun

B. *Critical Quality Attributes* (CQA)

Penentuan CQA bertujuan untuk memastikan produk yang diformulasikan memenuhi persyaratan keamanan, kemanjuran, kinerja, dan stabilitas. Hal ini merupakan hal yang sangat penting karena bergantung pada kontrol yang efektif terhadap atribut kualitas kritis.

Langkah kedua adalah pemilihan faktor-faktor yang memiliki efek kritis pada kualitas produk yang ditargetkan, yaitu *Critical Quality Attributes* (CQA). CQA merupakan karakteristik fisika, kimia, biologi, dan mikrobiologi yang harus ditetapkan untuk menjamin kualitas, keamanan, serta efikasi produk. Pemilihan parameter ini didasarkan pada pengetahuan dan pengalaman sebelumnya. Biasanya, CQA adalah sifat fisik, kimia, biologi atau mikrobiologi yang harus mencapai kisaran atau batas yang sesuai untuk memastikan kualitas produk akhir yang konstan (Lee et al., 2022). Pemilihan suatu faktor sebagai CQA selalu bergantung pada tujuan yang telah ditetapkan, kualitas produk yang diharapkan, dan kebutuhan terapi. CQA adalah terkait dengan zat obat, eksipien, zat antara, dan produk obat jadi. CQA menunjukkan bahwa karakteristik fisik, kimia, mikrobiologi, atau sifat lainnya berada dalam distribusi yang wajar untuk memastikan kualitas yang diinginkan (Pallagi et al., 2019). Hasil dari CQA zat aktif obat dapat dilihat pada Tabel 2, sedangkan produk obat dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. *Critical Quality Attributes* (CQA) Zat Aktif Alopurinol

Key Attribute	Metode	Persyaratan
Susut pengeringan	Oven	≤ 0,5%;
Identifikasi	Spektrofotometri Infrared	Spektrum serapan Inframerah memiliki maksimum

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

		pada panjang gelombang yang sama seperti baku pembanding
Kemurnian	Kromatografi Lapis Tipis	≤ 0,2%
Kadar	Titrasi dan potensi-ometri	98.0-101.0%
Cemaran Sen-yawa organik mudah men-guap	Kromatografi Gas	Benzene ≤ 100 bpj, kloroform ≤ 50 bpj, 1,4-dioksan ≤ 100 bpj, metilen klorida ≤ 100 bpj, trikloroetilen ≤ 100 bpj

Tabel 3. *Critical Quality Attributes* (CQA) Produk Tablet Alopurinol

Key Attribute	Target	Justifikasi
Pemerian fisik	Tablet	Ukuran tablet mempengaruhi keberterimaan pasien terhadap obat karena mempengaruhi ke-mampuan pasien menelan obat
Stabilitas	36 bulan pada suhu ruang	Perlu diperhatikan terkait kemasan primer
Identifikasi	Menunjukkan panjang ge-lombang yang sama seperti baku pembanding Allopuri-nol	Identifikasi sangat terkait dengan kea-manan dan efikasi dapat dikontrol oleh sistem manajemen quality dan dimonitor-ing pada uji disolusi
Identifikasi	Menunjukkan panjang ge-lombang yang sama seperti baku pembanding Allopuri-nol	Identifikasi sangat terkait dengan kea-manan dan efikasi dapat dikontrol oleh sistem manajemen quality dan dimonitor-ing pada uji disolusi
Kadar	93,0%-107%	Kadar berpengaruh terhadap keamanan dan efikasi

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Disolusi	Media disolusi 900 ml HCl 0.1 N dengan alat tipe 2 dengan 75 rpm selama 45 menit. Persyaratan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket	Profil disolusi penting untuk bioavailabilitas (BA) dan bioekuivalensi (BE). Perlu diperhatikan kekerasan obat yang dapat berpengaruh terhadap disolusi
Keseragaman bobot	Memenuhi syarat keseragaman bobot	Keseragaman bobot berpengaruh terhadap keamanan dan efikasi
Degradasi produk	• Degradasi individu: < 0.5 % dari maksimum dosis harian • Degradasi total: < 1.0% dari maksimum dosis harian	Batas degradasi produk merupakan parameter kritis terhadap safety obat. Persyaratan batas jumlah degradasi obat berdasarkan ICH Q3B

C. *Critical material Attributes* (CMA) dan *Critical Process Parameters* (CPP)

Pada langkah selanjutnya, kita menentukan *Critical Material Attributes* (CMA) dan *Critical Process Parameters* (CPP). CMA berupa parameter kritis untuk material yang digunakan dalam produksi seperti bahan baku (zat aktif dan eksipien), bahan kemas, serta material lainnya selama proses sedangkan CPP berupa proses/tahapan yang perlu dikendalikan selama produksi (Charoo et al., 2012). Sifat-sifat bahan yang harus mencapai batas yang memadai untuk menjamin kualitas eksipien, obat dan bahan lain yang digunakan selama proses. Parameter produksi yang mempengaruhi CQA dan harus dikendalikan, contohnya, parameter yang mengganggu kualitas produk akhir yang harus dipantau selama proses produksi (Cunha et al., 2020). CMA dan CPP harus ditentukan karena merupakan faktor-faktor yang berkaitan dengan bahan dan metode serta proses produksi yang dipilih, sehingga dapat mempengaruhi CQA (Pallagi et al., 2019). Hasil dari CMA zat aktif obat dapat dilihat pada Tabel 4, sedangkan hasil CPP dari QbD tablet Alopurinol dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 4. *Critical Process Parameters* (CPP) Tablet Alopurinol

Proses	Faktor kritis	Potensial QA	CQA
Penimbangan	Keakuratan jumlah yang dtimbang Kebersihan	Bobot dan kadar	Kadar dan keseragaman kadar
Pencampuran	Lama pencampuran	Keseragaman	Keseragaman

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

	Kecepatan pencampuran Volume massa granul	campuran	kadar
Pengayakan granul basah	Lama pencampuran Kecepatan pencampuran Ukuran penyaringan Volume, kecepatan, dan waktu penambahan bahan pengikat	Keseragaman campuran, karakteristik aliran, kandungan air, ukuran granul dan distribusi	Keseragaman kadar
Pengeringan	Lama pengeringan Suhu produk Kecepatan dan suhu aliran masuk dan keluar	Kandungan air, ukuran granul dan distribusi, ukuran partikel, aliran, bulk density, tap density, sisa pelarut	
Pengayakan granul kering	Ukuran penyaringan Kecepatan	Ukuran partikel, bulk density, tap density	
Lubrikasi	Lama pencampuran Kecepatan pengadukan Volume massa granul	Keseragaman kadar, ukuran partikel, bulk density tap density	Keseragaman kadar
Pencetakan	Tekanan prekompresi Tekanan kompresi utama Kecepatan pencetakan Kedalaman pengisian dan penetrasi punch	Penampilan fisik, obot tablet, variasi bobot, ketebalan, porositas, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, waktu hancur	Fisik tablet dan disolusi

Tabel 5. *Critical Material Attributes* (CMA) Tablet Alopurinol (Rowe et al., 2009)

Bahan Baku	Fungsi	Inkompatibilitas
Laktosa	pengisi, pembantu	produk yang memiliki

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

	lipofilisasi, diluen, pengikat	gugus amina primer, amina sekunder, asam amino, amfetamin, dan lisinopril
Strach (maize)	pengisi, pembantu lipofilisasi, diluen, pengikat	oksidator kuat dan dapat berubah warna dengan iodine
Sorbitan Monooleat	gen emulsifikasi, surfaktan nonionik, agen solubilisasi, agen suspending, agen pembasah	-
Sodium Starch Gllyco-late	disintegran (2-8%)	asam askorbat
Talk	glidan dan lubrikan (1-10%), diluen (5-30%)	komponen ammonium kuarter
Magnesium Stearat	lubrikan (0.25%-5.0%)	asam kuat, basa, garam besi, material oksidator kuat, aspirin, beberapa vitamin, dan garam alkaloid
Povidon	pengikat (0.5-5%), dispersing agen (up to 5%), suspending agent (up to 5%)	garam inorganik, resin natural dan sintetik, sulfathiazole, natrium salisilat, asam salisilat, fenobarbital, tanin, beberapa bahan pengawet
Air	pelarut	kalsium oksida, magnesium oksida, garam anhidrous, subtansi yang mudah terhidrolisis oleh air

Menurut pendekatan QbD, CMA dan CPP dapat berbeda dalam ruang desain yang ditentukan tanpa mengubah CQA secara signifikan. Akibatnya, kualitas produk akhir akan diterjemahkan oleh QTPP. Selain itu, ICH Q9 mengacu pada penilaian risiko yang harus dilakukan, yang terdiri dari identifikasi proses dan evaluasi masing-masing risiko yang terkait dengan kemunculannya

Pemilihan eksipien ini sesuai dengan eksipien dari sediaan mirip yang telah dipasarkan. Hal ini dapat memfasilitasi biowaiver karena salah satu kriteria penting pada bioawaiver adalah pengguanan eksipien yang telah disetuji oleh ICH atau asosiasi lainnya pada sediaan obat yang sama. Perlu

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

dilakukan pengujian kompatibilitas eksipien dengan obat untuk memastikan tidak terjadi interaksi dalam sediaan obat.

D. Penilaian Resiko

Setelah identifikasi QTPP, CQA, dan CMA/ CPP, maka kemudian dianalisis resikonya. Analisis dan penilaian risiko dilakukan oleh FMEA untuk mengidentifikasi parameter proses kritis. Langkah-langkah yang dilakukan adalah sebagai berikut: estimasi saling ketergantungan antara QTPP, CQA, dan CMA/CPP dengan menggunakan skala tiga level, yaitu level tinggi, Sedang, dan rendah sesuai dengan potensi risiko produk. Resiko rendah menunjukkan bahwa resiko yang umumnya dapat diterima dan tidak perlu diinvestigasi lebih lanjut. Resiko sedang menunjukkan resiko dapat diterima dan investigasi lebih lanjut mungkin diperlukan. Resiko tinggi menunjukkan resiko tidak dapat diterima dan perlu penelitian lebih lanjut untuk mengurangi resiko. Penilaian dalam manajemen risiko dikenal sebagai *Risk Priority Number* (RPN) (Tabel 6 dan Tabel 7).

Tabel 6. Analisis Risiko Parameter Tablet Alopurinol

CQA / Parameter	Pemerian	Kadar	Keseragaman kadar	Disolusi
Penimbangan	Sedang	Tinggi	Tinggi	Sedang
Pencampuran	Rendah	Sedang	Tinggi	Rendah
Granulasi Basah	Rendah	Sedang	Tinggi	Rendah
Pengeringan	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
Lubrikasi	Rendah	Rendah	Tinggi	Rendah
Pengempaan	Tinggi	Rendah	Rendah	Tinggi

Dari hasil analisis risiko proses (Tabel 6) dapat diketahui bahwa terdapat beberapa risiko tinggi dari proses pembuatan tablet alopurinol. Hasil penimbangan dari API sangat mempengaruhi kadar API dalam tablet. Faktor kritis selama granulasi basah adalah jumlah bahan pengikat, waktu pencampuran dan lama pengeringan. Pada lubrikasi dapat berdampak pada keseragaman pencampuran. Pengempaan dapat berdampak pada kekerasan dan fisik tablet dan dapat mempengaruhi waktu disolusi (Niazi, 2004).

Tabel 7. Analisis Risiko Material Tablet Alopurinol

CQA / Material	Pemerian	Kadar	Keseragaman kadar	Disolusi
Alopurinol (API)	Sedang	Sedang	Rendah	Tinggi
Sorbitan Monoleate	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
Povidone	Rendah	Tinggi	Rendah	Tinggi
Starch	Tinggi	Rendah	Rendah	Sedang

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Lactose Mono hydrate	Tinggi	Rendah	Rendah	Sedang
Sodium Starch Glycolate	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
Talc	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
Mg Stearat	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
Purified Water	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah

Dari hasil analisis risiko material (Tabel 7) dapat diketahui bahwa terdapat beberapa risiko tinggi dari material komposisi tablet alopurinol. Kadar API dapat mempengaruhi disolusi. Jumlah bahan pengikat berupa Povidon akan berdampak terhadap daya adhesi komponen obat pada formulasi. Begitu pula jumlah bahan pengikat dapat mempengaruhi waktu disolusi obat,apabila terlalu banyak dapat menghambat disolusi obat. Jumlah bahan pengisi seperti *starch dan Sodium Starch Glycolate* dapat bedampak pada bobot tablet sehingga penampilan fisik tablet tidak sesuai dari ukuran (Bharate et al., n.d.; Rowe et al., 2009).

Mencapai penilaian risiko yang baik sangat penting selama proses pengembangan untuk menghemat biaya proses manufaktur. Dengan demikian, kualitas produk akhir dijamin oleh pengalaman sebelumnya dalam mengidentifikasi dan memutuskan CQA, CPP, dan penilaian risiko.

Hubungan antara CMA dan CPP untuk menjamin kualitas produk yang dihasilkan dikenal sebagai *design space*, dimana *space* diartikan sebagai kualitas dari produk yang dapat dibangun. *Design space* yang semakin luas menunjukkan bahwa proses yang dilakukan lebih robust dan fleksibel untuk mengakomodasi variasi. *Design space* diajukan oleh industri ke regulatori dan harus dipatuhi sesuai dengan penilaian yang disetujui oleh regulatori. Secara keseluruhan, keberhasilan produk dan proses tergantung eksekusi dari perencanaan operasi yang mencakup strategi kontrol dan monitoring proses yang mencukupi. RPN dapat berkurang dengan adanya kontrol strategi yang dilakukan. Jika seluruh CQA dimonitoring dan dijamin oleh pengujian in-proses maka memungkinkan tidak diperlukan perilisan batch untuk mengkonfirmasi pengujian produk jadi. Pergeseran *Quality Control* dapat memberikan kesempatan untuk menerapkan sistem perilisan batch in real time. FDA mendefinisikan *Real Time Release* (RTR) sebagai kemampuan dari data proses untuk menjamin in proses dan kualitas produk akhir. Keuntungan dari RTR meliputi biaya analitik yang lebih rendah, biaya material yang lebih rendah, jumlah reject berkurang, kemungkinan re-work berkurang, serta menghasilkan yield yang tinggi. Perilisan batch dalam kasus ini akan tergantung pada hasil akhir dari investigasi dan kepatuhan terhadap prinsip GMP.

Pengembangan produk didesign untuk mencapai yield yang maksimal. Hal ini dapat dicapai dengan meminimalkan kegagalan selama

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

produksi serta memproduksi produk yang sesuai spesifikasi sehingga mengurangi potensi reject salama pengujian. Beberapa rancangan eksperimen yang digunakan seperti *factorial design*, *sequential simplex, Placket-Burman, Box-Behnken, D dan I optimal*. *Factorial design* memiliki keuntungan dari metode lainnya karena seluruh efek yang diestimasi serta interaksinya tidak tergantung dengan efek dari faktor lain. Berikut ini adalah faktor-faktor yang perlu diuji dalam rancangan eksperimental pada penelitian ini, yaitu efek dari ukuran partikel dan eksipien MCC terhadap karakteristik sifat alir, waktu disintegrasi, dan disolusi, efek dari superdisintegran dan kekerasan terhadap waktu disintegrassi dan kerapuhan, efek dari lubrikan terhadap waktu disintegrasi dan disolusi, efek dari material kemasan terhadap stabilitas, analisis risiko dari parameter proses kritis, efek dari proses pencampuran terhadap homogenitas, efek dari waktu lubrikasi terhadap waktu disintegrasi, dan efek dari kompresi tablet terhadap CQA.

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

Pada penelitian ini telah dilakukan *Quality by Design* untuk produk tablet Allupurinol yang dapat memaksimalkan hasil ruahan dengan meminimalkan kegagalan selama produksi serta menghasilkan produk yang sesuai dengan spesifikasi sehingga mengurangi potensi reject selama pengujian. Pengerjaan dengan QbD memungkinkan fleksibilitas perilisan batch secara real time. QbD telah memberikan pergeseran dari konvensional QbT sebagai pendekatan untuk membangun kualitas produk dalam sistem yang dapat meminimalisisr terjadinya reject saat pengujian produk akhir. Apabila RTR dilakuan maka dapat memberikan keuntungan bagi industri, seperti biaya analitik yang lebih rendah, biaya material yang lebiih rendah, jumalh reject berkurang, kemungkinan re-work berkurang, serta menghasilkan yield yang tinggi. Rekomendasinya adalah dilakukan *design space* dan dilakukan kelanjutan penelitian laboratorium.

REFERENSI

Bharate, S. S., Bharate, S. B., & Bajaj, A. N. (n.d.). *Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review*.

Charoo, N. A., Shamsher, A. A. A., Zidan, A. S., & Rahman, Z. (2012). Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, *423*(2), 167–178. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.024

Cunha, S., Costa, C. P., Moreira, J. N., Sousa Lobo, J. M., & Silva, A. C. (2020). Using the quality by design (QbD) approach to optimize formulations of lipid nanoparticles and nanoemulsions: A review. In *Nanomedicine:*

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Nanotechnology, Biology, and Medicine (Vol. 28). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102206

EMA. (2015a). *Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q9 on quality risk management*. www.ema.europa.eu/contact

EMA. (2015b). *Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system Step 5 Transmission to CHMP Date for coming into effect*. www.ema.europa.eu/contact

EMA. (2017). *Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development*. www.ema.europa.eu/contact

FDA. (2004). *Final Report on Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk Based Approach*. FDA.

Gupta, S., & Jhawat, V. (2017). Quality by design (QbD) approach of pharmacogenomics in drug designing and formulation development for optimization of drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, *245*, 15–26. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.11.018

Lee, S. H., Kim, J. K., Jee, J. P., Jang, D. J., Park, Y. J., & Kim, J. E. (2022). Quality by Design (QbD) application for the pharmaceutical development process. In *Journal of Pharmaceutical Investigation* (Vol. 52, Issue 6, pp. 649–682). Springer. https://doi.org/10.1007/s40005-022-00575-x

Niazi, S. K. (2004). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation, Volume 1 : Part-2 Compressed Solid Products* (2nd ed., Vol. 1). CRC Press.

Pallagi, E., Jójárt-Laczkovich, O., Németh, Z., Szabó-Révész, P., & Csóka, I. (2019). Application of the QbD-based approach in the early development of liposomes for nasal administration. *International Journal of Pharmaceutics*, *562*, 11–22. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.021

Patil, A. S., & Pethe, A. M. (n.d.). Quality by Design (QbD) : A new concept for development of quality pharmaceuticals. In *Available online on www.ijpqa.com International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance* (Vol. 4, Issue 2). www.ijpqa.com

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). Pharmaceutical Press.

Zurdo, J., Arnell, A., Obrezanova, O., Smith, N., Gómez de la Cuesta, R., Gallagher, T. R. A., Michael, R., Stallwood, Y., Ekblad, C., Abrahmsén, L., & Höidén-Guthenberg, I. (2015). Early Implementation of QbD in Biopharmaceutical Development: A Practical Example. *BioMed Research International*, *2015*, 1–19. https://doi.org/10.1155/2015/605427

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License