



## Process Capability Study of Thiamazole 100 mg Tablet in a Pharmaceutical Industry in West Java

### Studi Kapabilitas Proses Tablet Thiamazole 100 mg pada Salah Satu Industri Farmasi di Jawa Barat

*Kaila Keyshia Mei*<sup>1)</sup>, *Holis Abdul Holik*<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Bandung, Indonesia*

<sup>2)</sup>*Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Bandung, Indonesia*

e-mail author : [kaila.keyshia19@gmail.com](mailto:kaila.keyshia19@gmail.com)

#### ABSTRACT

The quality of a product needs to be maintained throughout its life cycle so that the quality remains consistent to the consumers. Therefore, regular quality control is needed to maintain quality according to predetermined specifications. To be able to maintain product quality, quality control is carried out using the Six Sigma method with DMAIC stages (Define, Measure, Analyze, Improve, Control). The purpose of this study was to determine the reproducibility of 10 mg Thiamazole tablet product which can be considered in determining the bypass status of the product at certain stages of testing, to determine the capability of the production process, and to analyze Thiamazole tablets. The results showed that the specification requirements and control limit range requirements. At the printing and coating stages the assay has Cpk value > 1, so that it can be considered the application of bypass status, but at the mixing and coating stages the dissolution has Cpk value < 1 which indicates that the process does not yet have a good value trend. This can be caused by several factors, for example personnel factors, machines, materials and methods at the stage of analysis of content and production.

**Keywords:** Process capability, Thiamazole tablet, Cpk, DMAIC

#### ABSTRAK

Kualitas suatu produk perlu dijaga agar didapat kualitas yang tetap konsisten sampai dengan konsumen. Sehingga, dilakukan pengendalian kualitas secara berkala untuk mempertahankan kualitas sesuai dengan spesifikasi yang sudah ditetapkan. Salah satu metode untuk dapat mempertahankan kualitas suatu produk yaitu menggunakan metode *Six Sigma* dengan tahapan DMAIC (*Define, Measure, Analyze, Improve, Control*). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui reproduksibilitas produk Thiamazole tablet 10 mg yang dapat menjadi pertimbangan dalam menentukan status *bypass* produk tersebut pada pengujian tahap tertentu, mengetahui kapabilitas proses produksi, dan analisis tablet Thiamazole.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar memenuhi syarat spesifikasi dan syarat rentang *control limit*. Pada tahap cetak dan *coating* pemeriksaan kadar memiliki nilai Cpk > 1 sehingga dapat dipertimbangkan penerapan status *bypass*, tetapi pada tahap *mixing* dan *coating* pemeriksaan disolusi memiliki nilai Cpk < 1 yang menunjukkan bahwa proses belum memiliki tren nilai yang baik. Hal tersebut dapat disebabkan beberapa faktor seperti faktor personil, material, mesin, serta metode pada tahap analisis kadar dan produksi.

**Keywords:** Kapabilitas proses, Thiamazole tablet, Cpk, DMAIC

## PENDAHULUAN

Perkembangan teknologi yang pesat mengakibatkan semakin ketatnya persaingan antar industri farmasi dalam berlomba-lomba untuk meningkatkan kualitas dan mutu produk. Kualitas suatu produk perlu dijaga agar didapat kualitas yang tetap konsisten sampai dengan konsumen. Walaupun dalam pelaksanaan proses produksi sudah sesuai, tetapi terdapat beberapa kondisi sebenarnya dapat menyebabkan kualitas produk tidak sesuai dengan standar yang ditetapkan. Sehingga diperlukan pengendalian kualitas secara berkala untuk mempertahankan kualitas sesuai dengan spesifikasi yang sudah ditetapkan (Nuralisa and Musfiroh, 2022). Pengukuran nilai kapabilitas proses menjadi salah satu metode untuk mengevaluasi kualitas suatu produk.

Nilai kapabilitas proses mengukur kinerja kritis bahwa proses mampu menghasilkan produk sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan berdasarkan kebutuhan dan ekspektasi pelanggan. Kapabilitas proses ini merupakan analisis spesifikasi produk dengan variabilitas relatif sehingga dapat digunakan dalam pengembangan produk (Gaspersz, 2002). Indeks kapabilitas proses yang pertama kali diperkenalkan adalah Cp (*Process Capability*) atau Kapabilitas proses potensial. *Process Capability* merupakan nilai yang menunjukkan hubungan antara variasi proses dengan spesifikasi tanpa mempertimbangkan nilai rata-rata suatu proses. Selain itu terdapat indeks kapabilitas proses lain yaitu Cpk (*Process Capability Off Center Process*) atau Kapabilitas proses aktual, dimana mengukur nilai kapabilitas proses dengan mempertimbangkan akurasi dan presisi dari suatu proses (Hendrawan *et al.*,

2017). Kapabilitas proses juga dapat membandingkan proses relatif terhadap spesifikasinya untuk mengetahui kondisi yang optimal dan seberapa konsisten suatu proses dapat memenuhi spesifikasi yang sudah ditetapkan (Nuralisa and Musfiroh, 2022). Spesifikasi merupakan standar mutu kritis yang sudah harus dipenuhi oleh suatu obat sehingga diterima sesuai dengan tujuan penggunaannya. Nilai spesifikasi setiap industri farmasi memiliki nilai yang berbeda-beda, nilai tersebut harus disetujui oleh pihak berwenang sebagai syarat persetujuan (ICH, 2000). Hasil perhitungan kapabilitas proses juga dapat dijadikan pertimbangan untuk melakukan status *bypass* suatu produk. *Bypass* merupakan istilah untuk produk yang tidak memerlukan pengujian pada tahap-tahap tertentu dalam proses produksi, karena produk tersebut memiliki tren yang baik dalam setiap tahap pengujiannya. Dengan adanya status *bypass* pada tahap tertentu suatu produk dapat sangat menguntungkan karena mengurangi jumlah sampel yang dianalisa sehingga menghemat biaya, waktu, dan tenaga.

Maka dari itu penting untuk mengevaluasi seluruh produk obat yang diproduksi di industri farmasi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui reproduksibilitas produk Thiamazole tablet yang dapat menjadi pertimbangan dalam menentukan status *bypass* pada pengujian tahap tertentu, serta dapat meningkatkan kapabilitas proses produksi dan analisis tablet Thiamazol sehingga dapat meningkatkan kualitas produk. Nilai reproduksibilitas didapat dari nilai rasio kapabilitas proses (Cpk) yang diproduksi oleh industri farmasi di Jawa Barat pada tahun 2022. Metode yang digunakan adalah *Six Sigma*, dimana metode ini dapat memperbaiki dan mengurangi variasi

proses dan produk diluar spesifikasi (Syukron and Kholil, 2012). Terdapat beberapa tahap pada metode *Six Sigma* yaitu DMAIC (*Define, Measure, Analyze, Improve, dan Control*) yang dapat meningkatkan kualitas dan mengurangi cacat yang dihasilkan (Sirine *et al.*, 2017). Hasil dari penelitian ini, diharapkan dapat mengetahui konsistensi proses produksi sediaan thiamazol dalam memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan. S

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan mengumpulkan data dari Departemen Pengawasan Mutu yang terdiri dari dokumen laporan hasil pemeriksaan pada bulan Januari hingga Desember tahun 2022. Terdapat tiga aspek parameter proses produksi yang dilakukan analisis yaitu hasil pencampuran (*mixing*), hasil pencetakan, dan hasil produk jadi (*coating*). Metode yang digunakan sebagai alat analisis yaitu metode *Six Sigma* dengan 5 tahapan yaitu *define, measure, analyze, improve, dan control* (Sirine and Elizabeth, 2016).

### Tahap Define

Pada tahap ini dapat menetapkan permasalahan yang menjadi penyebab kemungkinan terjadinya penurunan kapabilitas suatu proses. Pada penelitian ini, permasalahan yang akan ditinjau adalah nilai Cpk dari proses analisis (Nuralisa and Musfiroh, 2022).

### Tahap Measure

Tahap *measure* merupakan tahap kedua yaitu mengukur, melakukan analisa, serta mencari akar masalah menggunakan aplikasi *Microsoft Excel*. Pada tahap ini dilakukan pengukuran tingkat kapabilitas proses dengan menghitung nilai Cpk (Nuralisa and Musfiroh, 2022).

### Tahap Analyze

Pada tahap *analyze* melakukan pencarian dan menentukan penyebab dari suatu masalah. Apabila nilai menunjukkan diperlukan perbaikan, maka perbaikan dapat dilakukan dengan menggunakan bantuan diagram ishikawa. Diagram ishikawa merupakan metode reaktif mengidentifikasi penyebab potensial suatu masalah (Dai *et al.*, 2011).

### Tahap Improve

Tahap *improve* yaitu tahap deskripsi perbaikan sehingga mendapatkan rekomendasi pemecahan masalah dapat dilakukan dengan menggunakan metode *failure models and effect analysis* (FMEA) untuk menentukan prioritas rencana perbaikan sehingga dapat meningkatkan kualitas secara efektif dan efisien. Metode FMEA merupakan prosedur sistematis dalam mengenali dan mengevaluasi potensi suatu kegagalan pada proses atau produk yang dapat mempengaruhi proses atau produk tersebut. Suatu kegagalan memiliki nilai satu RPN (*Risk Priority Number*), nilai tersebut merupakan hasil perhitungan perkalian *severity, detection, dan occurrence*. Hasil perkalian tersebut diurutkan berdasarkan nilai tertinggi hingga terkecil, sehingga didapat jenis kegagalan yang paling kritis diantara kegagalan lainnya untuk menentukan prioritas dalam melakukan tindakan korektif (Surbakti *et al.*, 2011).

### Tahap Control

Tahap *control* adalah tahap terakhir dimana dilakukan pemantauan dari setiap kegiatan dan pelaksanaan perbaikannya sehingga sesuai dengan batas spesifikasi yang sudah ditetapkan (Nuralisa and Musfiroh, 2022).

## HASIL DAN DISKUSI

Pada produk Thiamazol tablet terdapat 3 tahap produksi yang dilakukan pengujian oleh QC yaitu tahap *mixing*, cetak, dan *coating* (salut selaput) dengan pemeriksaan kadar dan disolusi. Berikut ini merupakan hasil pemeriksaan rata-rata kadar pada beberapa replikasi *batch* tablet Thiamazol pada ketiga tahap tersebut:

Metode studi kapabilitas yang digunakan adalah *Six Sigma* dengan tahap DMAIC (*define, measure, analyze, improve, dan control*). Sebelumnya perlu diketahui terlebih dahulu terkait deskripsi produk. Deskripsi produk dapat dilihat pada Tabel 2, Thiamazole merupakan sediaan berbentuk tablet yang diindikasikan pada pasien dengan penyakit Graves dengan hipertiroidisme. Thiamazole adalah agen antitiroid thionamide yang menghambat aksi peroksidase tiroid, sehingga menyebabkan penurunan sintesis hormon tiroid (Drugbank, 2023).

**Tabel 1.** Hasil pemeriksaan rata-rata kadar tablet Thiamazole pada tahap *mixing*, cetak, dan *coating*

Nomor Batch	$\bar{x}$ Kadar <i>Mixing</i> (%)	$\bar{x}$ Kadar Cetak (%)	$\bar{x}$ Kadar <i>Coating</i> pemeriksaan kadar (%)	$\bar{x}$ Kadar <i>Coating</i> pemeriksaan disolusi (%)
1	101.390	100.549	100.988	102.306
2	100.196	101.477	99.239	102.798
3	99.411	100.164	99.887	99.581
4	97.790	98.903	102.035	99.433
5	101.800	98.387	101.984	100.420
6	101.574	102.904	102.151	98.260
7	101.665	101.119	97.789	98.933
8	102.112	98.435	99.943	100.220
9	100.671	101.420	97.389	100.524
10	100.108	98.883	97.491	103.608
11	98.237	99.081	100.129	100.566
12	99.280	99.860	100.474	101.568
13	100.324	101.047	97.883	100.570
14	101.982	98.888	98.827	99.825
15	101.539	99.189	96.989	99.742
16	102.312	99.944	99.934	100.183
17	102.916	101.447	96.951	101.865
18	100.513	102.834	97.887	100.288
19	98.484	101.892	97.788	100.332
20	100.315	98.589	102.519	98.287
21	101.917	99.893	97.566	101.355
22	102.732	98.581	100.094	98.595
23	101.907	99.487	99.386	101.954
24	100.701	97.162	97.448	101.731
25	100.731	101.004	96.808	102.637
26	101.379	101.471	98.588	103.421
27	101.379	96.630	100.260	100.340
28	101.229	103.105	100.590	100.035
29	101.722	100.294	99.171	100.761
30	100.806	100.903	100.189	100.676
$\bar{x}$	100.904	100.114	99.245	100.664
USL (%)	104.000			
LSL (%)	96.000			
Cp	1.098	1.170	1.348	1.048
Cpk (u)	0.8499108	1.1365101	1.6028172	0.8739230
Cpk (l)	1.3462292	1.2033825	1.0939015	1.2217857

Keterangan:

- $\bar{x}$  : Rata-rata
- USL : Upper Specification Limit (%)
- LSL : Lower Specification Limit (%)
- Cp : Process Capability
- Cpk (u): Process Capability Off Center Process dengan nilai USL (Upper Specification Limit)
- Cpk (l): Process Capability Off Center Process dengan nilai LSL (Lower Specification Limit)

**Tabel 2.** Deskripsi Produk Thiamazole Tablet

Spesifikasi	Deskripsi produk
Nama Produk	Thiamazole
Bentuk Sediaan	Tablet
Kemasan	Blister
Pemerian	Tablet salut bulat cembung berwarna kuning
Zat Aktif	Thiamazole
Penyimpanan	Simpan pada suhu 25°C dan pada tempat kering

Kemudian dilakukan pengumpulan data seluruh parameter uji analisa kimia produk Thiamazole tablet yang diproduksi pada periode Januari – Desember 2022. Seperti yang terdapat pada Tabel 1., pada periode tersebut terdapat 30 batch yang diproduksi. Setelah dilakukan pengumpulan data, hasil rata-rata kadar dibandingkan dengan spesifikasi awal produk yaitu USL (*upper specification limit*) dan LSL (*lower specification limit*) sehingga dapat mengetahui hasil pengujian seluruh batch apakah memenuhi syarat (MS) atau tidak memenuhi syarat (TMS). Berdasarkan data pengujian tahap *mixing*, cetak, dan *coating* diketahui rentang spesifikasi kadar adalah 96-104%. Pada tahap *mixing* diketahui memiliki nilai rata-rata kadar 100.904%, tetapi pada batch ke 4 memiliki nilai 97.790% dimana nilai tersebut masih memenuhi spesifikasi tetapi jauh dibandingkan nilai rata-rata. Hasil tersebut dapat meningkatkan kemungkinan proses menjadi tidak *capable* karena kadar mendekati nilai LSL yang menyebabkan rentang nilai maksimum dan minimum menjadi semakin besar.

Lalu pada tahap *measure* dilakukan menggunakan *Microsoft Excel* untuk melihat tren nilai Cpk dari ketiga tahap *mixing*, cetak, dan *coating* tablet Thiamazole dengan perhitungan kapabilitas proses. Terdapat dua kelompok dalam menentukan kapabilitas proses yaitu Kapabilitas proses potensial (Cp) dan Kapabilitas proses aktual (Cpk). Kapabilitas proses potensial (Cp) mengukur kinerja variasi proses dengan asumsi bahwa nilai rata-rata proses berada pada

pertengahan spesifikasi (Maimury and Tannady, 2015). Perhitungan nilai Cp untuk parameter analisa kimia dilakukan menggunakan aplikasi *Microsoft Excel* dengan menggunakan rumus perhitungan sebagai berikut:

$$Cp = \frac{USL - LSL}{6 SD}$$

Keterangan :

- USL : *Upper Specification Limit* (%)
- LSL : *Lower Specification Limit* (%)
- SD : Standar Deviasi proses

Dengan rincian interpretasi hasil Cp sebagai berikut:

- Cp = 1,33 : Proses berjalan baik
- 1.00 - 1.33 : Proses berjalan baik, tetapi diperlukan pengendalian
- Cp < 1,00 : Proses tidak bisa berjalan baik (Karo and Makapedua, 2016)

Kapabilitas proses aktual (Cpk) berfungsi mengukur kinerja variasi proses dengan memperhitungkan nilai akurasi serta presisi proses tersebut (Hendrawan *et al.*, 2017). Perhitungan nilai Cpk untuk parameter analisa kimia dilakukan menggunakan aplikasi *Microsoft Excel* dengan menggunakan rumus perhitungan sebagai berikut:

$$Cpk = \frac{X - LSL}{3 SD} ; Cpk = \frac{USL - X}{3 SD} \text{ (gunakan nilai Cpk terkecil)}$$

Keterangan :

- USL : *Upper Specification Limit (%)*
- LSL : *Lower Specification Limit (%)*
- $\bar{x}$  : Nilai rata-rata
- SD : Standar Deviasi proses

berikut ini merupakan rincian interpretasi hasil Cpk:

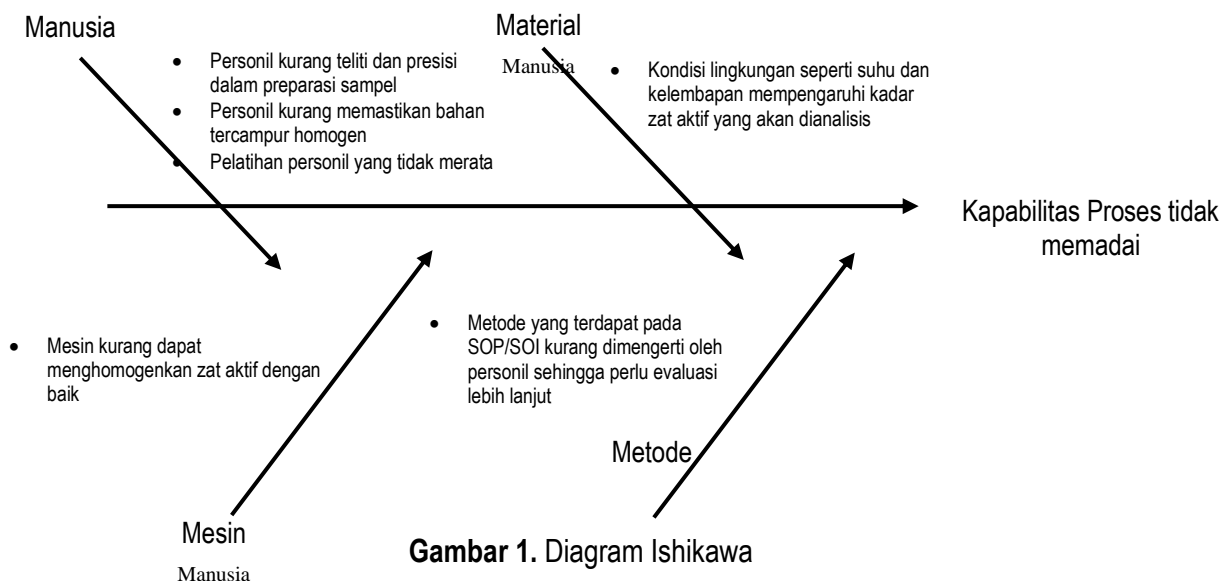
- Cpk = 1: proses berada pada salah satu batas spesifikasi
- Cpk < 1 : proses menghasilkan produk yang tidak sesuai spesifikasi
- Cpk = 0 : rata-rata nilai Cpk sama dengan 1 (batas spesifikasi) (Rimantho and Athiyah, 2019).

Hasil rata-rata kadar dari ketiga tahap seperti yang terdapat pada Tabel 1, menunjukkan bahwa kadar berada didalam rentang *upper specification limit* (USL) dan *upper specification limit* (LSL), maka proses tersebut dapat dikatakan terkendali. Nilai Cp berturut turut untuk tahap *mixing*, cetak, dan *coating* adalah 1.098; 1.169; 1.348; dan 1.047 menunjukkan nilai Cp > 1 bahwa kapabilitas proses baik. Untuk hasil perhitungan Cpk dengan nilai terendah berturut turut untuk tahap *mixing*, cetak, dan *coating* adalah 0.849; 1.136; 1.093; dan 0.873. Berdasarkan data dari ketiga tahap tersebut, diketahui nilai Cpk pada tahap cetak dan *coating* pemeriksaan kadar memiliki nilai > 1 sehingga dapat dipertimbangkan status *bypass*, tetapi untuk tahap *mixing* dan *coating* pemeriksaan disolusi masih kurang dari 1. Seperti yang terlihat pada grafik, diketahui bahwa proses tidak stabil yang dapat menghasilkan nilai maksimal dan minimal yang cukup lebar menyebabkan nilai Cpk yang rendah, nilai Cpk yang rendah menunjukkan proses kurang bisa menghasilkan produk yang sesuai dengan

rentang spesifikasi yang sudah ditetapkan (Pratama and Susanti, 2018). Nilai Cpk dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti banyaknya pengambilan sampel, rentang toleransi penyimpangan, besarnya rata-rata kadar, serta nilai maksimum dan minimum kadar yang diperoleh dari setiap pengujian dimana semakin kecil rentang nilai maksimum dan minimum dapat memperbesar nilai Cpk. Maka dari itu, diperlukan analisis identifikasi akar masalah untuk dilakukan perbaikan.

Pada tahap ketiga yaitu *analyze* dilakukan analisis masalah dengan bantuan diagram ishikawa untuk mengetahui faktor yang mungkin dapat mempengaruhi hasil kapabilitas proses. Diagram ishikawa merupakan metode identifikasi penyebab potensial dari suatu masalah sebagai manajemen risiko reaktif melalui *brainstorming*. Suatu masalah akan lebih mudah diatasi jika sudah diketahui akar penyebab masalahnya. Pada Gambar 1. dijabarkan faktor apa saja yang dapat mempengaruhi hasil laboratorium. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pengujian laboratorium yaitu:

- a. Manusia : personil yang berkaitan dengan proses, kemampuan personil melakukan analisa
- b. Material : material, bahan baku, baku pembanding atau kondisi lingkungan selama melakukan proses analisa
- c. Mesin : mesin yang digunakan selama analisa sudah dikalibrasi dan terqualifikasi dengan baik
- d. Metode : metode pengujian berdasarkan SOP atau SOI yang sudah ditetapkan dan tervalidasi



Setelah dilakukan identifikasi permasalahan, lalu ke tahap improve yang dijabarkan pada Tabel 3. dimana hasil pada tahap *analyze* akan digunakan dalam menetapkan saran perbaikan yang dapat dilakukan dengan cara dengan menghitung nilai prioritas penyelesaian masalah (RPN) dengan menggunakan FMEA.

Berdasarkan nilai RPN diketahui kesalahan yang berasal dari personil memiliki nilai yang paling besar sehingga dapat diprioritaskan dalam pengambilan tindakan korektif. Usulan yang berkaitan dengan faktor personil yaitu melakukan pelatihan berkala terutama pelatihan sesuai dengan bidangnya agar meningkatkan kemampuan dan *awareness* setiap personil. Selain itu, memeriksa kembali SOP dan SOI untuk memastikan tidak ada kalimat yang sulit dimengerti, dilakukan pemantauan lingkungan dan material, melaporkan apabila suhu atau kelembapan tidak sesuai, dan pengecekan mesin untuk memastikan mesin berfungsi secara optimal dan melakukan validasi pembersihan secara ketat.

Tahap akhir yang dapat dilakukan yaitu *control* dengan peninjauan secara berkala terhadap perbaikan yang dilakukan. Peninjauan berupa pelatihan personalia, melakukan *double check* setiap tahapan analisa kadar, perbaikan mesin apabila diperlukan, dan pemantauan

kondisi lingkungan dan bahan baku. Tahap *control* dapat dilakukan dengan memberikan *assesment* terhadap personil.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengkajian data studi kapabilitas proses sediaan Thiamazole tablet pada tahap *mixing*, cetak, dan *coating* dan pembahasan yang sudah dijelaskan, dapat disimpulkan bahwa hasil spesifikasi parameter uji pada tahap *mixing*, cetak, dan *coating* dari seluruh batch sudah sesuai dan memenuhi syarat spesifikasi yang ditetapkan (MS). Selain itu, Hasil grafik tren masing-masing parameter pada seluruh batch tidak ada yang diluar nilai USL dan LSL. Hasil analisis kapabilitas proses pada tahap cetak dan *coating* pemeriksaan kadar memiliki nilai  $Cpk > 1$  sehingga dapat dipertimbangkan penerapan status *bypass*. Tetapi dari hasil analisis pada tahap *mixing* dan *coating* pemeriksaan disolusi belum bisa dipertimbangkan penerapan *bypass* karena hasil perhitungan  $Cpk$  masih dibawah 1. Berdasarkan analisa diketahui terdapat beberapa faktor yang mungkin menjadi penyebab nilai kapabilitas proses kurang memadai yaitu faktor personil, mesin, material dan metode yang digunakan pada tahap analisis kadar dan produksi

**Tabel 3.** Failure Mode Effect Analysis (FMEA)

Kegagalan potensial	Efek potensial	Nilai			RPN	Sebab Potensial Kegagalan
		O	S	D		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personil kurang teliti dan presisi dalam preparasi sampel</li> <li>• Personil kurang memastikan bahan tercampur homogen</li> <li>• Pelatihan personil yang tidak merata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kesalahan hasil penimbangan</li> <li>• Bahan tidak tercampur homogen menyebabkan kandungan kadar zat aktif bervariasi</li> <li>• Kesalahan hasil perhitungan sampel yang dibutuhkan</li> <li>• Kesalahan teknik menimbang yang benar dan preparasi yang benar</li> </ul>	8	5	3	120	Personil yang kurang konsentrasi, <i>skill</i> personil yang tidak merata
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kondisi lingkungan seperti suhu dan kelembapan mempengaruhi kadar zat aktif yang akan dianalisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadar zat aktif tidak sesuai dengan spesifikasi</li> </ul>	1	5	5	20	Kurangnya pemantauan kondisi lingkungan
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesin kurang dapat menghomogenkan zat aktif dengan baik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadar zat aktif bervariasi</li> </ul>	1	5	5	20	Kurangnya waktu <i>mixing</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode yang terdapat pada SOP/SOI kurang dimengerti oleh personil sehingga perlu evaluasi lebih lanjut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sampel tidak dipreparasi dengan benar</li> </ul>	2	2	3	12	Kurangnya pemahaman terhadap SOP dan SOI

**REFERENSI**

BPOM 2018. *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan No 34 Tahun 2018 Tentang Cara Pembuatan Obat yang Baik.*

Jakarta: BPOM.  
 Chyon, F. A., Ahmmed, S., Shuvo, M. K. A., Suman, N. H. and Hossain, M. 2022. *Measuring Process Capability in a*



- Hospital by Using Lean Six Sigma Tools- A Case Study in Bangladesh. *Global Advance in Health and Medicine*. 9 (1).
- Dai, W., Paul, G. M., Wai, M. C. and Xiaoqing, T. 2011. Decision-Making in Product Quality Based on Failure Knowledge. *International Journal of Product Lifecycle Management*. 5 (2).
- Drugbank 2023. *Methimazole*. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00763> [20 April 2023].
- Gaspersz, V. 2002. *Pedoman Implementasi Program Six Sigma Terintegrasi dengan ISO 9001:2000, MBNQA, dan HACCP*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Hendrawan, E., Susanto, H. V., Jackson, S. A. and Rahardjo, B. 2017. Analisa Kapabilitas Proses Untuk Proses Injeksi Dan Blow Moulding. *Jurnal Rekayasa Sistem & Industri*. 4 (1).
- ICH 2000. ICH Topic Q 6 A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. *European Medicines Agency*. 375 (9728): 1753.
- Karo, G. K. and Makapedua, J. . 2016. Analisis Masalah Kualitas Pada M/C Crank Shaft M2 Dengan Menggunakan Tool Cpability Process Di PT XYZ, Pegangsaan Dua, Jakarta. *Journal of Industrial Engineering and Management System*. 9 (2).
- Maimury, Y. and Tannady, H. 2015. Analisis Kinerja Proses Latex Dipping Menggunakan Teknik Capability Process ( Studi Kasus : PT Dharma Medipro). *JITI*. 14 (2).
- Nuralisa, R. A. and Musfiroh, I. 2022. Analisis Kapabilitas Proses Produk Farmasi X Dengan Pendekatan Six Sigma Di PT. Y. *Majalah Farmasetika*. 7 (5): 494–506. Available at: <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v7i4.40370>.
- Pratama, Y. and Susanti, Li. H. 2018. Kapabilitas Proses Mesin Pengemas Produk Pangan Bubuk: Studi Kasus Pada Produk Tepung Terigu. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. 7 (1): 7–11.
- Rimantho, S. and Athiyah 2019. Analisis Kapabilitas Proses Untuk Pengendalian Kualitas Air Limbah Diindustri Farmasi. *Jurnal Teknologi*. 11 (1).
- Sirine, H., Kurniawati, E. P., Pengajar, S., Ekonomika, F., Bisnis, D. and Salatiga, U. 2017. Pengendalian Kualitas Menggunakan Metode Six Sigma (Studi Kasus Pada PT Diras Concept Sukoharjo). *AJIE-Asian Journal of Innovation and Entrepreneurship*. 02 (03): 2477–3824. Available at: <http://www.dirasfurniture.com>.
- Sirine, H. and Elizabeth, P. . 2016. Pengendalian Kualitas Menggunakan Metode Six Sigma ( Studi Kasus Pada PT Diraz Concept Sukaharjo). *Asian Journal of Inovation and Enterpreneurship*. 2 (3).
- Surbakti, F. P. S., Tukiran, M. and Natalia, A. 2011. Usulan Penerapan Metodologi Dmaic Untuk Meningkatkan Kualitas Berat Produk Di Lini Produksi Filling: Studi Kasus Pt Java Egg Specialities, Cikupa. *Rekayasa*. 4 (1): 1–8.
- Syukron, A. and Kholil, M. 2012. *Six Sigma Quality for business improvement*. Jakarta: Graha Ilmu