

## **Analisis pengendalian kualitas obat sediaan kaplet salut selaput P<sup>®</sup> melalui penerapan metode *statistical process control* di PT. YF**

### **Analysis of P<sup>®</sup> film-coated caplet quality control by implementing statistical process control method at PT. YF**

**Oktavia Eka Puspita dan Achmad Fudholi\***  
Magister Manajemen Farmasi Fakultas Farmasi UGM

---

#### **Abstrak**

Proses produksi sediaan obat kaplet salut selaput merupakan *multi-steps process*, yaitu penimbangan, pencampuran, granulasi, pengeringan, pengemasan, penyalutan, dan pengemasan. Setiap proses produksi dipengaruhi oleh variasi alamiah (*natural variation*) dan variasi buatan (*assignable variation*) yang menyebabkan proses produksi tidak terkendali (*out-of control*) serta berpengaruh terhadap konsistensi dan tercapainya spesifikasi kualitas *output*. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis tahap proses produksi pengemasan kaplet inti dan penyalutan kaplet salut selaput P<sup>®</sup> di PT. YF, dan mengukur *process capability* tahapan proses tersebut terhadap spesifikasi yang telah ditetapkan. Penelusuran 20 dokumen *batch record* terakhir secara berurutan selama periode 2009 dilakukan untuk memperoleh data kuantitatif hasil pengukuran karakteristik kualitas kaplet yaitu keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi, untuk kemudian dianalisis menggunakan metode *Statistical Process Control* (SPC) dengan alat bagan kendali (*control chart*), dan pengukuran *process capability* menggunakan indeks Cpk. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada tahap proses pengemasan kaplet inti bagan kendali keseragaman bobot dan kerapuhan secara statistik termasuk *in-control*, sedangkan kekerasan, waktu hancur dan disolusi Parasetamol ; Ibuprofen termasuk *out-of control*. Disisi lain pada tahap proses penyalutan, bagan kendali keseragaman bobot kaplet salut selaput P<sup>®</sup>, kekerasan, dan disolusi Ibuprofen secara statistik termasuk *out-of control*, sedangkan untuk bagan kendali waktu hancur, dan disolusi Parasetamol termasuk *in-control*. Harga Cpk kualitas keseragaman bobot kaplet inti: 1,375, dan disolusi Parasetamol kaplet salut selaput P<sup>®</sup>: 1,841.

**Kata kunci :** *Natural variation, assignable variation, Statistical Process Control*, kaplet salut selaput P<sup>®</sup>

#### **Abstract**

Manufacturing of film-coated caplet dosage form is a multi-steps process, including weighing, blending, granulating, drying, compression, coating, and packaging. Every manufacturing process is influenced by natural variation and assignable variation which caused the process operates out-of control and interfering consistency and attainment of output quality specification. Based on the above background a research was conducted upon manufacturing process of P<sup>®</sup> film coated caplet at PT.YF. This research was limited for core caplet compression step and film coating step instead of entire production process. The purposes of this research were analyzing core caplet compression process and coating process and measuring *process capability* of those steps in meeting the pre-determined quality specifications. Investigation of 20 latest consecutive

batch record documents within 2009 period was conducted in collecting quantitative data measurement of caplet quality characteristics including weight uniformity, hardness, friability, disintegration, and dissolution of drug substance of P<sup>®</sup> film coated caplet. Those data were analyzed using control chart SPC method and *process capability* was measured by Cpk index. The results showed that from caplet core compression step the control chart of caplet weight uniformity and friability indicates statistically in-control, meanwhile step the control chart of hardness; disintegration time and dissolution of Paracetamol ; Ibuprophen indicates statistically out-of control. The result of film coating step of P<sup>®</sup> film-coated caplet showed that the control chart of weight uniformity; hardness and Ibuprophen dissolution indicates statistically out-of control, meanwhile disintegration time and Paracetamol dissolution was statistically in control. The process capability index, Cpk, of core caplet weight uniformity: 1.375, and Paracetamol P<sup>®</sup> film-coated caplet dissolution: 1,841,

**Key words :** Natural variation, assignable variation, Statistical Process Control, P<sup>®</sup> film-coated caplet

## Pendahuluan

Salah satu permasalahan yang sering terjadi pada proses pengempaan kaplet adalah adanya variasi bobot dan kekerasan kaplet. Untuk pengatasannya maka perlu dilakukan dengan pemeriksaan pada kinerja pengempaan (Gad,2008). Pengendalian kualitas (*quality control*) merupakan aktivitas dan teknik yang digunakan untuk mencapai dan mempertahankan kualitas produk, proses, atau pelayanan. Metode pengendalian kualitas dibagi menjadi dua, yaitu *off-line* dan *on-line quality control methods*. Dalam konteks tersebut *quality control* dimaknai secara luas yaitu mencakup perencanaan kualitas, analisis dan perbaikan. Metode *off-line quality control* berfokus pada evaluasi yang digunakan untuk melakukan perbaikan dan desain produk dan proses, sedangkan metode *on-line* fokus pada pengendalian kualitas pada saat produksi (Oakland, 2003).

Bentuk sediaan farmasi seperti kaplet proses produksinya meliputi penimbangan, pencampuran, granulasi, kompresi, penyalutan, dan pengemasan merupakan unit-unit operasi yang terpisah tapi saling berkaitan. Untuk memastikan terpenuhinya spesifikasi yang telah ditentukan maka dilakukan *in-process control* terhadap parameter tertentu pada tahap-tahap proses yang kritis, untuk memastikan bahwa produk memenuhi spesifikasi yang ditetapkan (Anonim, 2007). Evaluasi proses produksi dilakukan dengan menggunakan metode *Statistical Process Control* (SPC) terhadap proses produksi pada periode terakhir. Pada penelitian ini analisis dilakukan terbatas pada tahap proses

pengempaan kaplet inti dan penyalutan kaplet salut selaput P<sup>®</sup>.

SPC merupakan pengendalian proses yang menunjukkan prosedur dalam mengevaluasi, mempertahankan, dan memperbaiki standar kualitas dari aspek proses produksi (Paranthaman, 1989). Penerapan SPC dapat dilakukan dengan menggunakan *tools* salah satunya bagan kendali (*control chart*). Ada bermacam-macam bagan kendali diantaranya *x-bar and range chart* dan *individual and moving range chart*.

Proses produksi harus dipastikan beroperasi secara stabil, yaitu dengan cara melakukan pengendalian proses (Montgomery,1990). Setiap proses dipengaruhi oleh dua macam sumber variasi, variasi alamiah (*natural variation*) dan variasi buatan (*assignable variation*) (Reid,2005). Variasi alamiah adalah sumber variasi yang tidak dapat dihilangkan pengaruhnya dari suatu proses, berperilaku bagaikan sistem konstan. Agar suatu proses produksi lebih *capable*, dan dapat meningkatkan *yield*, maka variasi ilmiah yang ada harus dikurangi (Cawley,1999). Variasi buatan adalah sumber variasi dalam sebuah proses yang seharusnya dapat ditelusuri penyebabnya dan dihilangkan karena jenis sumber variasi ini menyebabkan kualitas produk tidak konsisten dan tidak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Jenis variasi seperti ini mengakibatkan suatu proses berjalan diluar kendali dan berakibat buruk pada kualitas produk (Heizer dan Render, 2006).

Sebuah proses dikatakan beroperasi terkendali secara statistik bila sumber variasi

hanya berasal dari variasi alamiah. SPC dapat membedakan antara variasi alamiah dan variasi buatan, sehingga akan memberikan peringatan secara statistik bila terdapat penyebab variasi buatan. Peringatan ini dapat mempercepat pengambilan keputusan tindakan yang sesuai untuk menghilangkan penyebab timbulnya variasi buatan (Heizer and Render, 2006). Penerapan SPC salah satunya dapat dilakukan dengan menggunakan bagan kendali (*control chart*) untuk menganalisis data pengukuran kualitas *output* suatu proses dan menginterpretasikan proses yang bersangkutan secara statistik *in-control* atau *out-of control*. Proses produksi yang telah terbukti secara statistik terkendali perlu selanjutnya dilakukan analisis kemampuan proses produksi dalam memenuhi spesifikasi yang telah didesain. Hal itu dapat dilakukan dengan melakukan pengukuran *process capability* yang dinyatakan sebagai indeks Cpk.

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis tahap proses produksi pengempaan kaplet inti P<sup>®</sup> dan penyalutannya dan mengidentifikasi akar penyebab terhadap proses produksi yang tidak terkendali, dan menganalisis kemampuan proses (*process capability*) tahap pengempaan kaplet inti P<sup>®</sup> dan penyalutannya dalam memenuhi spesifikasi produk yang telah ditetapkan.

## Metodologi

### Materi penelitian

Materi penelitian terdiri dari data kuantitatif dan kualitatif yang diperoleh dari *batch record* proses produksi tahap pengempaan kaplet inti P<sup>®</sup> dan penyalutannya dan wawancara pihak perusahaan yang terlibat dengan operasional produksi kaplet P<sup>®</sup>, yaitu Divisi Produksi, Divisi *Quality Control*, dan Divisi Pengembangan Produk. Data kuantitatif yang diperoleh dari *batch record* yaitu karakteristik kualitas kaplet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi zat aktif kaplet P<sup>®</sup> (Parasetamol dan Ibuprofen). Sampel yang digunakan dalam menganalisis profil proses produksi kaplet salut P<sup>®</sup> adalah 20 dokumen *batch record* proses produksi terakhir secara berurutan selama periode tahun 2009.

### Cara penelitian

Data kuantitatif karakteristik kualitas kaplet dianalisis menggunakan *control chart*. Bagan kendali yang digunakan dalam penelitian ini ada dua macam

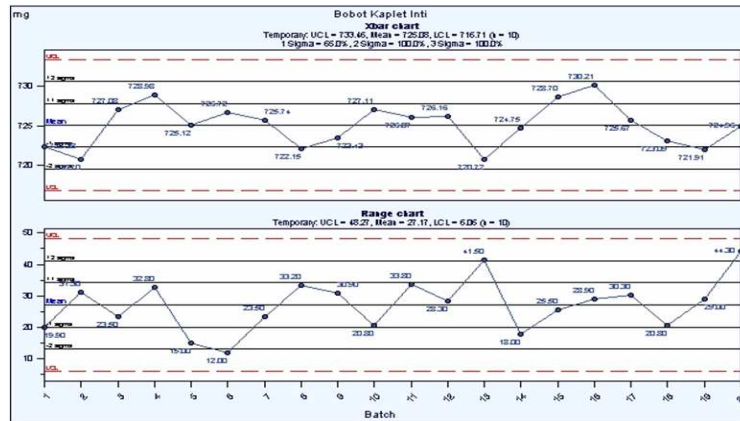
yaitu, bagan kendali rata-rata dan rentang (*x-bar-range charts*) dan bagan kendali *individual-moving range charts*. *X-bar-range charts* digunakan untuk menganalisis data karakteristik kualitas yang ukuran sampelnya  $n \geq 2$ , dan *individual-moving range chart* digunakan untuk menganalisis data yang ukuran sampelnya  $n=1$ .

Pada penelitian ini pembuatan bagan kendali dilakukan dengan menggunakan *CHARTrunner 3.6 software* (Anonim, 2009). Nilai batas kendali (*control limits*) bagan kendali ditetapkan pada batas standar deviasi  $3(3\sigma)$ . Interpretasi pola bagan kendali untuk mendefinisikan bahwa proses mengindikasikan *out-of-control* adalah: *beyond limits*, *8 above centerline*, *8 below centerline*, *2 of 3 above 2 sigma*, *2 of 3 below 2 sigma*, *4 of 5 below 1 sigma*, dan *4 of 5 above 1 sigma*. Dalam penelitian ini yang dimaksud dengan proses tidak terkendali (*out-of control*) secara statistik adalah proses yang operasionalnya tidak stabil, menghasilkan *output* yang kualitasnya tidak konsisten, dipengaruhi oleh variasi alamiah maupun variasi buatan yang ditunjukkan pada bagan kendali sebagai titik-titik sampel yang melampaui nilai batas kendali (*control limits*) dan menunjukkan pola bagan kendali tertentu, sedangkan proses terkendali (*in-control*) secara statistik adalah proses yang operasionalnya stabil, menghasilkan *output* yang kualitasnya konsisten, hanya dipengaruhi oleh variasi alamiah yang ditunjukkan pada bagan kendali sebagai titik-titik sampel yang tidak melampaui nilai batas kendali (*control limits*) pada bagan kendali.

Hasil analisis bagan kendali yang menunjukkan proses terkendali secara statistik dilanjutkan ke pengukuran nilai kapabilitas proses (*process capability*) ditunjukkan oleh nilai indeks Cpk untuk melihat kemampuan proses dalam memenuhi spesifikasi produk yang ditetapkan. Sedangkan hasil analisis bagan kendali yang menunjukkan proses tidak terkendali secara statistik dilanjutkan dengan analisis menggunakan metode *cause and effect analysis* untuk mengetahui akar penyebab masalah. Pada analisis metode *cause and effect analysis* melibatkan diskusi dengan pihak-pihak yang berhubungan dengan proses produksi.

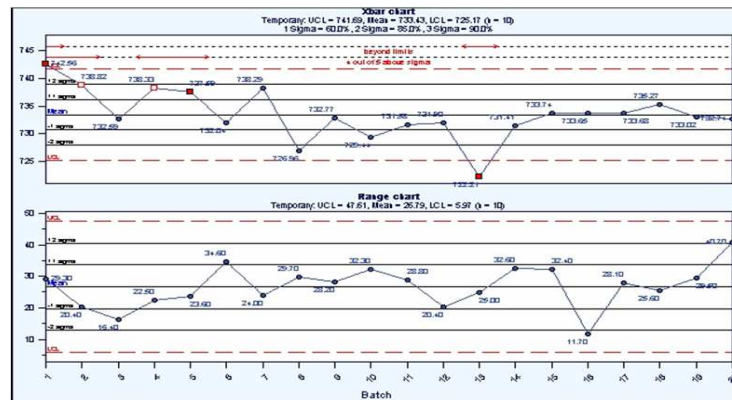
## Hasil dan Pembahasan

Hasil analisis tahap proses pengempaan kaplet inti P<sup>®</sup> dan tahap penyalutannya menggunakan bagan kendali (*control chart*) metode *Statistical Process Control* terhadap aspek karakteristik kualitas kaplet, yaitu keseragaman bobot kaplet, kekerasan kaplet, kerapuhan, waktu hancur, dandisolusi zat aktif, diungkapkan sebagai berikut.



Gambar 1. X-bar-range control charts bobot kaplet inti.

Spesifikasi bobot kaplet inti  
 Upper 761,0 mg  
 Target 725,0 mg  
 Lower 689,0 mg



Gambar 2. X-bar-range control charts bobot kaplet salut P®

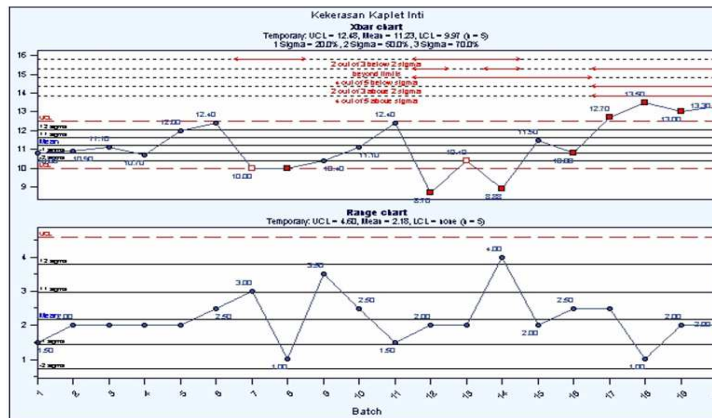
Spesifikasi bobot kaplet salut  
 Upper 755,0 mg  
 Target 740,0 mg  
 Lower 725,0 mg

**Bobot kaplet**

Analisis keseragaman bobot kaplet inti P1® menggunakan *xbar-range control chart* menunjukkan proses pengempaan menghasilkan bobot kaplet secara statistik terkendali (Gambar 1). *X-bar chart* terkendali, ini berarti bahwa proses konsisten dan dapat diprediksikan rata-rata bobot kaplet yang dihasilkan pada *batch* yang mendatang. Dengan demikian variasi nilai rata-rata antar *batch* sama. Selanjutnya adalah *range chart* untuk bobot

kaplet inti mengindikasikan proses terkendali. Ini berarti bahwa variasi bobot kaplet inti dalam-*batch* konsisten dari *batch* yang satu ke *batch* yang lainnya.

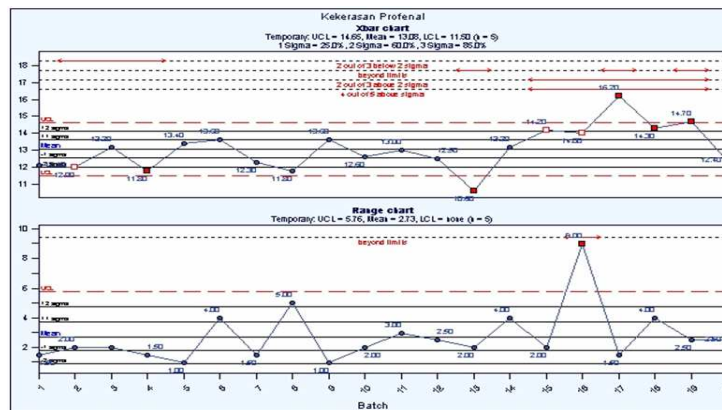
Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa variabel pengempaan pada mesin pengempa yang berpengaruh terhadap bobot kaplet inti stabil dari *batch-ke-batch*. Indeks Cpk proses pengempaan kaplet inti adalah 1,375 (Cpk >1), berarti proses pengempaan kaplet



Gambar 3. *X-bar-range control charts* kekerasan kaplet inti

Spesifikasi Kekerasan Kaplet Inti

Upper 13,0 kg  
 Target -  
 Lower 8,0 kg



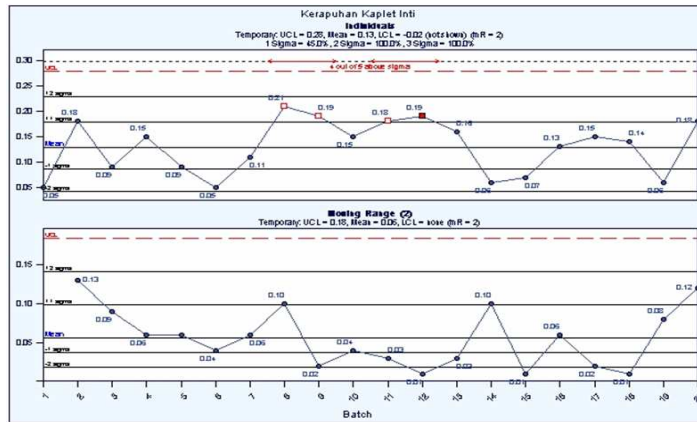
Gambar 4. *X-bar-range control charts* kekerasan kaplet salut selaput P<sup>®</sup>

Spesifikasi Kekerasan Kaplet Salut Selaput

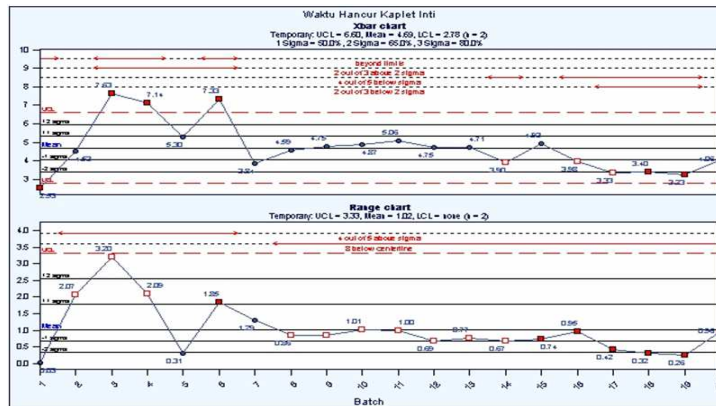
Upper 15,0 kP  
 Target -  
 Lower 12,0 kP

memiliki kemampuan yang baik dalam menghasilkan *output* dengan kualitas yang memenuhi spesifikasi bobot kaplet inti yang ditetapkan. Akan tetapi hasil analisis terhadap bobot kaplet pada tahap penyalutan kaplet P<sup>®</sup>, bagan kendali rata-rata bobot kaplet salut selaput tidak terkendali secara statistik. Ini ditunjukkan oleh adanya sampel *beyond limit* dan sampel pola *nonrandom* (Gambar 2). Kemungkinan keluarnya nilai rata-rata bobot

kaplet salut selaput P<sup>®</sup> dari bagan kendali adalah proses penyalutan yang tidak menyebabkan penambahan bobot hingga mencapai spesifikasi terendah yang ditetapkan karena memang bobot kaplet inti pada *batch* tersebut terendah di antara *batch* yang lain. Dengan demikian adanya signal *out-of control* pada bagan kendali bobot kaplet P<sup>®</sup> tidak disebabkan oleh proses penyalutan melainkan dari proses pengempaannya.



Gambar 5. *Individual-moving range charts* kerapuhan kaplet inti  
 Spesifikasi Kerapuhan Kaplet Inti  
 Upper 0,50 %  
 Target -  
 Lower -

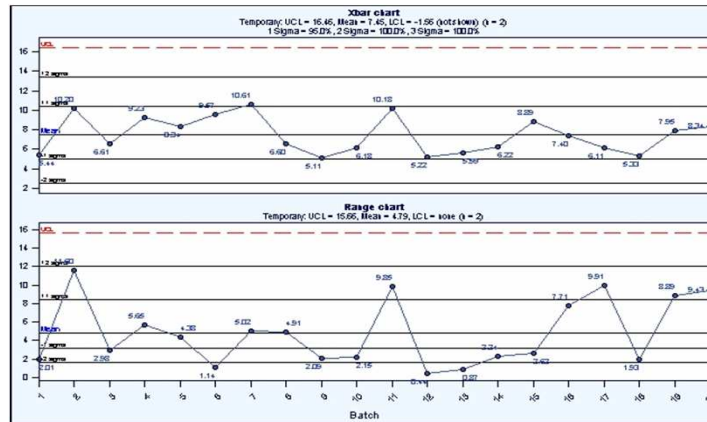


Gambar 6. *X-bar-range control charts* waktu hancur kaplet inti  
 Spesifikasi Waktu Hancur Kaplet Inti  
 Upper 15 menit  
 Target -  
 Lower -

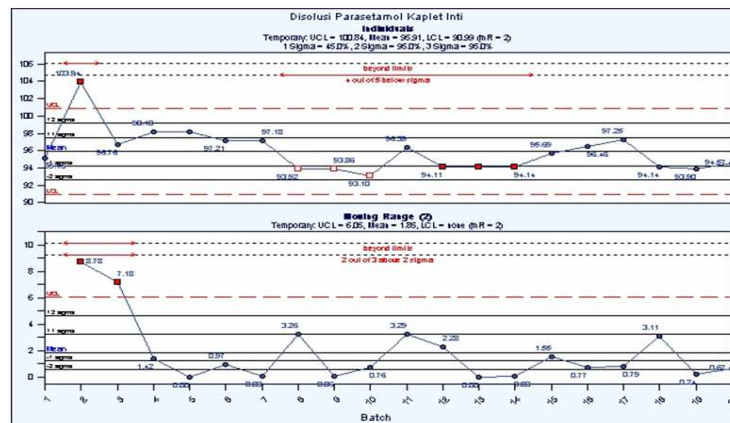
**Kekerasan kaplet**

*X-bar chart* kekerasan kaplet inti mengindikasikan bahwa proses pengempaan menghasilkan kekerasan kaplet inti yang secara statistik tidak terkendali. Proses pengempaan menghasilkan nilai rata-rata kekerasan kaplet inti yang berbeda antar *batch*, yang ditunjukkan oleh adanya *batch* yang *beyond limits*, yaitu *batch* 12 dan *batch* 14, keduanya berada di bawah *lower control limit*, dan *batch* 17, *batch* 18, *batch* 19, *batch*

20 berada di atas *upper control limit* (Gambar 3). Nilai rata-rata kekerasan kaplet inti *batch* 12 dan 14 menunjukkan nilai terendah dibandingkan nilai *batch* yang lainnya, sedangkan *batch* 17 hingga 20 menunjukkan nilai tertinggi. Kemudian *range chart* kekerasan kaplet inti mengindikasikan bahwa variabilitas proses pengempaan dalam setiap *batch* (*within-batch variation*) ternyata stabil.



Gambar 7. *X-bar-range control charts* waktu hancur kaplet salut selaput P®  
 Spesifikasi Waktu Hancur Kaplet Salut Selaput Profenal®  
 Upper 30 menit  
 Target -  
 Lower -



Gambar 8. *Individual-moving range charts* disolusi Parasetamol kaplet inti  
 Spesifikasi Disolusi Parasetamol Profenal®  
 Upper -  
 Target -  
 Lower 80%

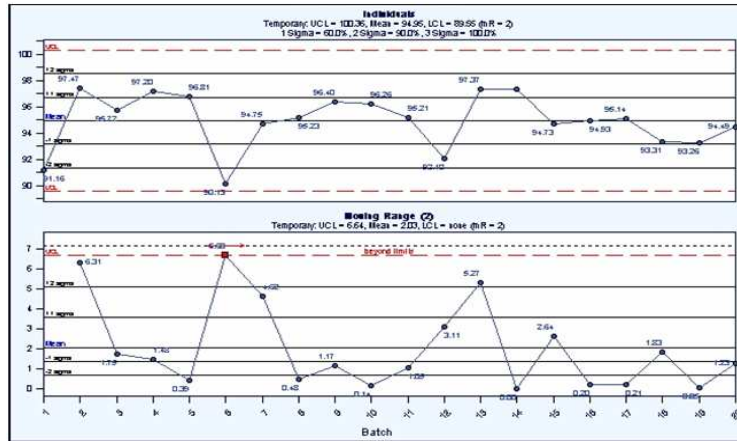
Analisis karakteristik kekerasan kaplet salut selaput P® pada tahap proses penyalutan juga mengindikasikan tidak terkendali secara statistik, yaitu nilai rata-rata kekerasan kaplet salut selaput P® berbeda antar *batch* (Gambar 4).

**Kerapuhan kaplet inti**

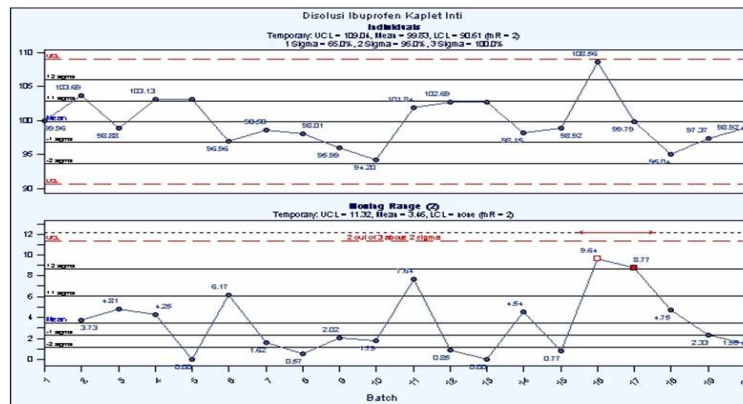
Data pemeriksaan kerapuhan kaplet inti yang diperoleh dari *batch record* merupakan data individual (*individual measurement*), dengan

demikian analisis yang dilakukan untuk mengetahui variasi antar *batch* dilakukan menggunakan *individual-moving range chart*. Pada *moving range chart* mengindikasikan kerapuhan kaplet inti terkendali, sedangkan pada *individuals chart* mengindikasikan potensi tidak terkendali. Ini ditunjukkan oleh adanya pola *non-random 4 out of five above 1-sigma* (Gambar 5) yang berarti kualitas antar *batch* ada potensi tidak konsisten.





Gambar 9. *Individual-moving range charts* disolusi Parasetamol kaplet salut selaput P<sup>®</sup> Spesifikasi Disolusi Parasetamol Profenal<sup>®</sup>  
Upper -  
Target -  
Lower 85%



Gambar 10. *Individual-moving range charts* disolusi Ibuprofen kaplet inti Spesifikasi Disolusi Ibuprofen  
Upper -  
Target -  
Lower 75%

**Waktu hancur**

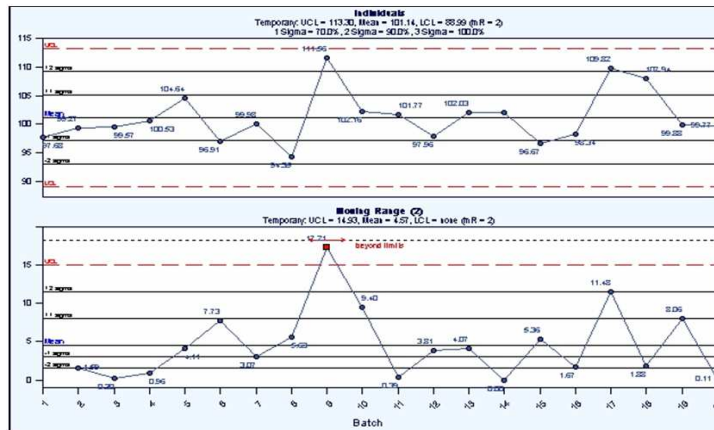
*X-bar chart* waktu hancur kaplet inti pada tahap pengempaan kaplet (Gambar 6) mengindikasikan secara statistik tidak terkendali, meskipun nilai rata-rata waktu hancur kaplet memenuhi spesifikasi yang ditetapkan (maksimal 15 menit). Adanya variasi nilai karakteristik kualitas waktu hancur antar *batch* dapat dipengaruhi oleh kondisi pengujian. Dalam konteks penelitian ini tidak dilakukan

analisis terhadap kemungkinan penyebab perbedaan nilai waktu hancur yang dikarenakan oleh variasi kondisi pengujian. Analisis kualitas waktu hancur kaplet salut selaput P<sup>®</sup> pada tahap penyalutan mengindikasikan stabil, nilai antar *batch* konsisten (Gambar 7).

**Disolusi kaplet**

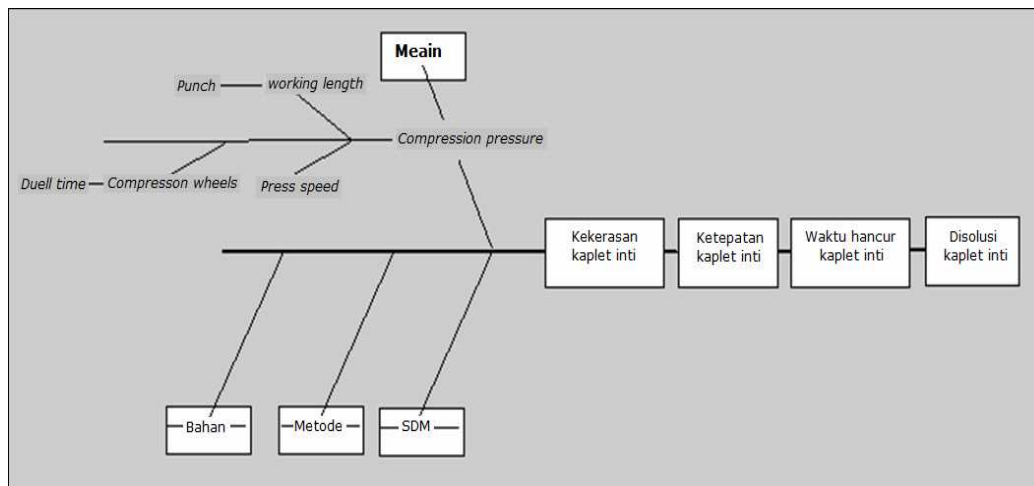
Analisis disolusi Parasetamol pada tahap pengempaan kaplet inti dan penyalutan masing-





Gambar 11. *Individual-moving range charts* disolusi Ibuprofen kaplet salut selaput P<sup>®</sup> Spesifikasi Disolusi Ibuprofen Profenal<sup>®</sup>

Upper -  
 Target -  
 Lower 75 %



Gambar 12. *Fishbone diagram* masalah kualitas kaplet inti

masing ditunjukkan pada Gambar 8 dan 9, sedangkan disolusi Ibuprofen pada tahap pengempaan kaplet inti dan penyalutan masing-masing ditunjukkan pada Gambar 10 dan Gambar 11. Pada Gambar 8 *moving range chart* disolusi Parasetamol hasil tahap pengempaan kaplet inti mengindikasikan keadaan tidak terkendali, yaitu *batch* 2 dan 3 *beyond limits*, sedangkan disolusi Parasetamol dari setelah tahap penyalutan (Gambar 9) mengindikasikan secara statistik terkendali, hal ini berarti bahwa

pelepasan zat aktif Parasetamol dari bentuk sediaan kaplet salut selaput P<sup>®</sup> konsisten dari *batch-ke-batch*. Nilai indeks C<sub>pk</sub> disolusi Parasetamol pada setelah tahap penyalutan adalah 1,841 (>1), berarti proses penyalutan mampu memenuhi spesifikasi disolusi terhadap zat aktif Parasetamol.

Pada Gambar 10 dan 11 *moving range chart* disolusi Ibuprofen tahap pengempaan kaplet inti dan tahap penyalutan keduanya mengindikasikan kondisi tidak terkendali

dengan adanya pola *non-random 2 out of 3 above 2-sigma* dan *beyond limits*. Meskipun demikian nilai individual karakteristik kualitas disolusi kaplet masih memenuhi spesifikasi (tidak kurang dari 85% untuk Parasetamol, dan tidak kurang dari 75% untuk Ibuprofen).

#### Cause and effect analysis

Berdasarkan hasil analisis menggunakan *control chart* pada aspek karakteristik kualitas kaplet *output* tahap proses pengempaan kaplet inti diketahui bahwa *control chart* yang mengindikasikan secara statistik tidak terkendali adalah pada aspek karakter kualitas kekerasan kaplet inti, ketebalan kaplet, kerapuhan, waktu hancur kaplet, dan disolusi Parasetamol dan Ibuprofen. Upaya pencarian akar penyebab masalah (*cause and effect analysis*) dalam penelitian ini dilakukan dengan hanya mengkaji dari faktor-faktor yang secara langsung terdapat pada tahap proses pengempaan kaplet inti, tidak menganalisis faktor-faktor proses produksi lainnya secara terintegrasi. Hasilnya disusun

dalam bentuk *Fishbone* diagram (Gambar 12). Pada *Fishbone diagram* ditunjukkan bahwa faktor bahan, metode proses produksi, dan sumber daya manusia dicoret karena keterbatasan pada penelitian ini.

#### Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada tahap proses pengempaan kaplet inti bagan kendali keseragaman bobot dan kerapuhan secara statistik termasuk *in-control*, sedangkan kekerasan, waktu hancur dan disolusi Parasetamol ; Ibuprofen termasuk *out-of control*. Disisi lain pada tahap proses penyalutan, bagan kendali keseragaman bobot kaplet salut selaput P®, kekerasan, dan disolusi Ibuprofen secara statistik termasuk *out-of control*, sedangkan untuk bagan kendali waktu hancur , dan disolusi Parasetamol termasuk *in-control*. Harga Cpk kualitas keseragaman bobot kaplet inti: 1,375, dan disolusi Parasetamol kaplet salut selaput P®: 1,841.

#### Daftar Pustaka

- Anonim, 2007, *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials*, Vol. 2, 2nd Ed., 12, World Health Organization.
- Anonim, 2009, CHARTrunner, *PQ Systems*, Inc. (Online): (<http://www.pqsystem.com>, diakses 10 Februari 2010).
- Cawley, J. L., 1999, Improving Yields with Statistical Process Control, *Circuits Assembly Magazine*, Miller Freeman, Inc., Available online <http://www.northwestanalytical.com>
- Gad, S.C., 2008, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: production and process*, 1134-1161, John Wiley & Sons, Inc.
- Heizer, J., and Render, B., 2006, *Operation Management, Edisi 7*, Jakarta: Penerbit Salemba Empat, pp. 268-296.
- Montgomery, D. C., 1990, *Introduction to Statistical Quality Control, 2 Ed.*, 101-246, John Wiley and Sons, New York, NY.
- Oakland, J.S., 2003, *Total Quality Management, 3 Ed.*, hal. 230-244, Butterworth-Heinemann, London.
- Paranthaman, D., 1989, *Quality Control*, New Delhi: Tata McGraw-Hill Publishing Company Limited, 3-11 dan 74-90.
- Reid, R.D., 2005, *Operations Management: An Integrated Approach*, 2nd Ed., 171-194, John Wiley & Sons, Inc.

---

\*) Koresponden : Achmad Fudholi  
Magister Manajemen Farmasi Fakultas Farmasi UGM