

Penerapan *Quality by Design* (QbD) sebagai Pendekatan Sistematis untuk Perancangan Proses Pengembangan Ekstrak Herbal

Laurentius Haryanto *^{1,2}, Linda Wijayanti¹

¹Program Studi Program Profesi Insinyur, Fakultas Biosains, Teknologi, dan Inovasi, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jalan Jenderal Sudirman 51, Jakarta 12930

²Dexa Laboratories of Biomolecular Sciences (DLBS), PT Dexa Medica, Cikarang, Jawa Barat 17550

Article Info

Article history:

Received
29 April 2026

Accepted
21 May 2026

Keywords:
*Quality by Design (QbD),
Extract, Herbal*

Abstract

Quality by Design (QbD) represents a paradigm shift in product development, moving away from the concept of quality by testing toward a systematic approach where quality is inherently built into the process. However, its application in the development of herbal extract products remains limited. This study aims to analyze the systematic implementation of QbD in herbal extract development by identifying the Quality Target Product Profile (QTPP) and Critical Quality Attributes (CQA), as well as conducting a comprehensive risk assessment that explains the causal relationships of Critical Material Attributes (CMA) and Critical Process Parameter (CPP) to the CQA. The results indicate that there are 10 CMAs and 6 CPPs that have impact medium-to-high risks to 7 CQAs of herbal extract. By implementing QbD, the industry can proactively deploy control strategies to mitigate potential process failures and variability, leading to a more robust, efficient, and reproducible process design for process design.

Info Artikel

Histori Artikel:

Diserahkan:
29 April 2026

Diterima:
21 Mei 2026

Kata Kunci:
*Quality by Design
(QbD), Ekstrak, Herbal*

Abstrak

*Quality by Design (QbD) merepresentasikan pergeseran paradigma dalam pengembangan produk, beralih dari konsep quality by testing menuju pendekatan sistematis di mana kualitas dibangun secara inheren ke dalam proses. Namun, penerapannya dalam pengembangan produk ekstrak herbal masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis penerapan QbD secara sistematis dalam pengembangan ekstrak herbal dengan mengidentifikasi Quality Target Product Profile (QTPP) dan Critical Quality Attribute (CQA), serta melakukan kajian risiko komprehensif yang menjelaskan hubungan kausal antara Critical Material Attribute (CMA) dan Critical Process Parameter (CPP) terhadap CQA. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 10 CMA dan 6 CPP yang memiliki risiko menengah hingga tinggi terhadap 7 CQA dari ekstrak herbal. Dengan penerapan QbD, industri dapat memitigasi strategi pengendalian secara proaktif untuk menurunkan potensi kegagalan proses dan variabilitas, sehingga menghasilkan desain proses yang lebih tangguh (*robust*), efisien, dan dapat direproduksi secara konsisten.*

1. PENDAHULUAN DAN DASAR TEORI

Penggunaan produk berbasis bahan alam atau herbal sebagai agen terapeutik terus mengalami peningkatan signifikan secara global dalam dekade terakhir. Laporan dari WHO Traditional Medicine Global Summit tahun 2023 menyebutkan secara global, berbagai masalah gaya hidup ditangani dengan menggunakan pengobatan tradisional (termasuk herbal) dengan tingkat tertinggi mencapai 81% untuk kasus yang paling umum dalam penanganan penyakit tidak menular (WHO, 2023). Hal ini juga tercermin dari tingkat pertumbuhan nilai pasar global yang diproyeksikan mengalami peningkatan dengan laju pertumbuhan tahunan yang stabil mencapai lebih dari 10% (Grand View Research, 2024). Tren ini didorong oleh pergeseran preferensi konsumen menuju gaya hidup kembali ke alam serta meningkatnya bukti ilmiah mengenai efikasi produk-produk yang berasal dari bahan alam dalam penanganan penyakit kronis (Atanasov *et al.*, 2021). Namun, tantangan utama dalam pengembangan ekstrak herbal terletak pada kompleksitas komposisi kimiawi dan variabilitas bahan baku tanaman yang dipengaruhi oleh faktor geografis, musim, dan metode pengolahan pasca-panen (Li *et al.*, 2020). Ketidakkonsistenan profil fitokimia ini yang sering kali menyebabkan variabilitas dalam aktivitas farmakologi dan keamanan produk akhir (Goodarzi *et al.*, 2020).

Secara tradisional, pengembangan ekstrak herbal banyak dilakukan menggunakan metode *One Factor at a Time* (OFAT) (Mokaizh *et al.*, 2024). Metode OFAT adalah pendekatan eksperimental yang paling klasik yang dilakukan hanya dengan mengubah satu variabel (faktor) pada satu waktu, sementara variabel lainnya dijaga agar tetap konstan atau tetap. Pendekatan ini tidak hanya memakan waktu dan biaya, tetapi belum mempertimbangkan interaksi antar variabel proses yang kompleks. Salah satu pendekatan yang saat ini banyak digunakan di dalam industri farmasi modern adalah *Quality by Design* (QbD), sebagaimana yang direkomendasikan oleh *International Council for Harmonisation* (ICH) dalam pedoman Q8 (R2). Pedoman QbD tersebut mendefinisikan bahwa kualitas bukan hanya sekadar dibangun melalui pengujian produk akhir, melainkan dengan membangun kualitas ke dalam proses (*building quality into the process*). Namun, penerapan QbD dalam pengembangan produk ekstrak herbal masih sangat terbatas.

Sebagian besar pengembangan produk ekstrak herbal yang dijalankan di industri menghasilkan ekstrak dalam bentuk serbuk kering, Hal ini sejalan dengan karakteristik ekstrak herbal yang memiliki tingkat stabilitas yang jauh lebih baik dalam keadaan serbuk kering dibandingkan ekstrak cair atau konsentrat. Ekstrak cair memiliki keterbatasan karena dalam lingkungan berair (*aqueous*), ekstrak herbal dapat mengalami reaksi hidrolisis, oksidasi serta dapat menjadi media yang sangat baik untuk pertumbuhan mikroba sehingga memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap cemaran mikroorganisme (Eapen *et al.*, 2025).

Berdasarkan kondisi tersebut, masalah utama yang dihadapi adalah tingginya risiko variabilitas pada produk ekstrak herbal akibat keterbatasan metode pengembangan konvensional yang tidak mampu memetakan interaksi variabel proses secara komprehensif. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis penerapan QbD secara sistematis dalam pengembangan ekstrak herbal, yang memiliki variabilitas yang tinggi tersebut, sehingga industri ekstrak herbal mampu menggunakan hasil pendekatan tersebut untuk melakukan mitigasi strategi pengendalian secara proaktif dalam rangka menurunkan potensi kegagalan proses dan variabilitas. Dengan demikian, melalui pendekatan QbD ini, diharapkan dapat dihasilkan protokol proses pengembangan ekstrak herbal yang tangguh (*robust*) dan lebih terarah serta menghasilkan produk ekstrak yang memiliki profil kualitas yang konsisten secara komersial.

2. METODE PELAKSANAAN

Penelitian ini merupakan studi deskriptif-analitis dengan pendekatan pemodelan sistematis yang diterapkan pada pengembangan produk ekstrak herbal dalam bentuk serbuk kering. Metodologi ini mengadopsi kerangka kerja sistematis *Quality by Design* (QbD) sesuai panduan ICH Q8(R2).

Sumber data yang diambil dalam penelitian ini ada 2 jenis, yaitu: (a) data primer, yang diperoleh dari hasil eksperimen dan pengujian di laboratorium, untuk mengetahui atribut bahan dan juga parameter proses serta variabel formula yang optimal, dan (b) data sekunder, yang diperoleh dari kajian literatur ilmiah serta standar regulasi produk farmasi yang relevan dengan pengembangan ekstrak herbal, termasuk karakteristik fitokimia dan keamanan bahan alam.

Alur penelitian ini dibagi menjadi beberapa tahapan utama sesuai pendekatan QbD (Gambar 1), yaitu: mengidentifikasi *Quality Target Product Profile* (QTPP) dari pengembangan ekstrak herbal, menentukan *Critical Quality Attribute* (CQA) dari ekstrak herbal, dan memetakan hubungan kausal antara *Critical Material Attribute* (CMA) serta *Critical Process Parameter* (CPP) terhadap mutu ekstrak yang ingin dihasilkan.



Gambar 1.

Skema Tahapan Utama Pendekatan *Quality by Design* (QbD)

2.1 *Quality Target Product Profile* (QTPP)

QTPP adalah ringkasan prospektif dari karakteristik kualitas suatu produk yang harus dicapai untuk menjamin mutu yang diinginkan dengan mempertimbangkan keamanan dan efikasinya. Dalam pengembangan ekstrak herbal, QTPP menjadi *blue-print* atau target akhir dari proses ekstraksi. Dalam mengidentifikasi QTPP, seluruh karakteristik yang perlu dicapai perlu didefinisikan untuk menjamin mutu produk ekstrak herbal, mencakup tujuan penggunaan, target bentuk sediaan, rute pemberian sediaan farmasi, stabilitas, dosis, kemasan, dan atribut mutu lainnya yang sesuai.

2.2 *Critical Quality Attributes* (CQA)

CQA merupakan karakteristik fisik, kimia, biologi atau mikrobiologi yang harus berada dalam batasan, rentang, atau distribusi tertentu yang sesuai untuk memastikan mutu produk yang diinginkan. Penentuan kriticalitas dari masing-masing atribut mutu suatu produk dapat dilakukan dengan mengikuti skema pohon keputusan seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.

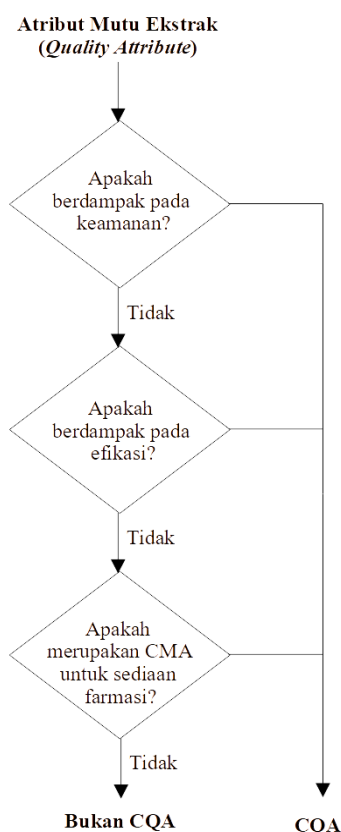
2.3 *Critical Material Attribute* (CMA) dan *Critical Process Parameters* (CPP)

CMA merupakan karakteristik fisik, kimia, biologi atau mikrobiologi dari bahan (bahan baku, bahan tambahan, pelarut, bahan penolong proses, dan bahan kemas) yang variabilitasnya berdampak pada medium hingga tinggi kepada CQA produk sehingga perlu ada strategi yang dilakukan untuk mengendalikan bahan tersebut.

CPP merupakan parameter proses yang variabilitasnya berdampak pada CQA sehingga harus dipantau dan dikendalikan untuk menjamin proses agar menghasilkan mutu yang diinginkan. Penentuan CPP juga didasarkan pada hubungan kausal dari masing-masing

proses yang berlangsung selama pembuatan produk ekstrak herbal. Jika tahapan proses memberikan pengaruh medium hingga tinggi kepada CQA produk maka tahapan tersebut dinilai kritis dan parameter prosesnya menjadi CPP sehingga perlu ada strategi yang dilakukan agar proses bisa lebih terkendali dan menghasilkan risiko yang rendah terhadap CQA produk.

Penentuan CMA dan CPP dilakukan menggunakan metode matriks risiko (*risk matrix*) yang menggambarkan evaluasi terhadap hubungan kausal antara variabel material bahan atau parameter proses terhadap CQA. Risiko dikategorikan ke dalam tiga tingkatan, yaitu: Rendah (*low risk*), Menengah (*medium risk*), dan Tinggi (*high risk*) dengan kriteria penilaian sesuai Tabel 1.



Gambar 2.

Skema Pohon Keputusan untuk Penentuan CQA

Tabel 1.

Penilaian Risiko pada Pemetaan CMA dan CPP

Tingkat Risiko	Kriteria
Rendah (R)	Variabel tidak memiliki hubungan kausal yang diketahui atau dampaknya terhadap CQA tidak signifikan berdasarkan data historis dan literatur ilmiah
Menengah (M)	Variabel memiliki hubungan kausal secara tidak langsung atau memberikan pengaruh moderat terhadap atribut mutu dan efisiensi proses sehingga dapat berpengaruh secara tidak langsung pada CQA. Kegagalan pada variabel ini tidak selalu menyebabkan kegagalan CQA.
Tinggi (T)	Variabel memiliki hubungan kausal secara langsung dengan dampak yang signifikan terhadap keamanan atau khasiat produk. Kegagalan pada variabel ini hampir dipastikan menyebabkan kegagalan CQA.

3. METODA PELAKSANAAN

3.1 Identifikasi QTPP

Pada saat memulai pengembangan suatu ekstrak herbal, penentuan QTPP perlu dilakukan sebagai bagian yang penting dari penerapan QbD. Hal ini menjadi dasar dalam merancang target mutu dari produk ekstrak herbal yang diinginkan. Target mutu perlu ditetapkan dengan rinci untuk memberikan gambaran yang lebih jelas sebelum proses pengembangan ekstrak herbal dimulai. QTPP mencakup seluruh atribut produk yang diperlukan dalam pemastian keamanan dan efikasi produk yang dikembangkan, yaitu tujuan penggunaan, bentuk ekstrak, rute pemberian, target stabilitas dan kemasan, serta atribut mutu ekstrak yang diharapkan, mencakup: pemerian, susut pengeringan, profil kimiawi, kandungan senyawa penanda (*marker*) dan pengotor atau cemaran.

Tujuan penggunaan ekstrak perlu ditetapkan untuk menjadi target awal apakah ekstrak herbal yang dikembangkan ditujukan untuk menjadi bahan aktif atau bukan (misalnya: hanya sekadar untuk digunakan sebagai perasa (*flavour*)). Ekstrak herbal yang ditargetkan untuk menjadi bahan aktif dalam sediaan farmasi harus memiliki data keamanan dan efikasi yang memadai, yaitu: data toksisitas pada hewan uji (seperti pada mencit, tikus, atau kelinci) untuk menggambarkan tingkat keamanannya serta data pengujian efikasinya, misalnya untuk menghambat pertumbuhan sel kanker, mempercepat penyembuhan luka, membantu pencernaan, dsb. Selain itu, atribut mutu dari target ekstrak herbal yang dikembangkan perlu ditetapkan mencakup pemerian (profil fisik), susut pengeringan (untuk memastikan kandungan air yang menjamin bentuk kering dapat tercapai), profil kimiawi, termasuk kandungan senyawa penanda yang wajib terpenuhi untuk mendukung efikasinya, serta kandungan cemaran yang perlu dibatasi untuk menjamin keamanannya.

Hasil penetapan QTPP pada Tabel 2 menunjukkan rangkuman penjelasan tentang target mutu untuk pemodelan ekstrak herbal dalam bentuk serbuk kering, seperti contohnya: ekstrak daun teh, ekstrak rimpang temulawak, ekstrak herba pegagan, ekstrak bunga telang, ekstrak buah mengkudu, dan ekstrak dari tanaman lainnya. Atribut mutu ekstrak yang berkaitan dengan profil kimiawi dan kadar senyawa penanda adalah identifikasi dan kuantisasi dari senyawa-senyawa yang ditentukan keberadaannya dalam ekstrak herbal tersebut, misalnya: kurkuminoid dalam ekstrak kunyit, flavonoid dalam ekstrak daun jambu, katekin dalam ekstrak teh, dsb. Lebih lanjut, dalam beberapa ekstrak herbal, terdapat beberapa senyawa yang perlu dibatasi karena berkaitan dengan sifat toksiknya, misal: senyawa aflatoxin; kumarin dalam ekstrak kayu manis; Monakolik K dan citrinin dalam ekstrak angkak; kafein dalam ekstrak kopi, dll.

3.2 Penentuan CQA

Setelah seluruh QTPP berhasil ditetapkan, tahapan berikutnya adalah menentukan CQA dari setiap atribut mutu ekstrak. Penentuan ini dilakukan dengan mempertimbangkan pengaruh atribut mutu terhadap aspek keamanan, efikasi, dan kaitannya dengan proses formulasi sediaan farmasi (sesuai skema pada Gambar 2). Hasil penentuan CQA untuk ekstrak herbal dalam bentuk serbuk kering dicantumkan pada Tabel 3 di bawah ini. Ekstrak herbal dalam bentuk serbuk kering memiliki beberapa CQA yaitu, identifikasi dan kadar senyawa penanda, kandungan cemaran yang mungkin ada, mencakup residu pelarut (apabila ekstrak dibuat menggunakan pelarut organik, seperti etanol), cemaran mikroba, logam berat, aflatoxin, dan residu pestisida. Keseluruhan CQA ini adalah atribut kritis yang perlu diperhatikan selama pengembangan ekstrak herbal.

Kegagalan dalam memenuhi standar CQA (yang telah ditetapkan pada Tabel 3) memberikan konsekuensi yang serius terhadap produk produk ekstrak herbal yang

dikembangkan. Secara klinis, ketidaksesuaian pada atribut identifikasi dan kadar senyawa penanda akan memberikan dampak langsung pada penurunan efikasi terapeutik dari ekstrak herbal tersebut (Goodarzi *et al.*, 2020). Sebagai contoh, jika kadar senyawa penanda berada pada rentang yang ditentukan, ekstrak tidak akan mampu memberikan efek farmakologi yang diharapkan, sehingga penggunaan ekstrak tidak sesuai dengan target profil tujuan penggunaannya. Di sisi lain, ketidaksesuaian terhadap ambang batas cemaran (mikroba, logam berat, aflatoksin, residu pestisida, dan residu pelarut) memiliki konsekuensi langsung terhadap keamanan konsumen. Keberadaan toksin berupa kandungan logam berat, pestisida, atau aflatoksin yang melebihi batas regulasi dapat memicu efek toksik jangka panjang atau karsinogenisitas, sementara cemaran mikroba yang tinggi dapat menyebabkan infeksi akut. Secara teknis dan komersial, produk yang gagal memenuhi kriteria CQA akan dianggap produk yang cacat mutu yang tidak dapat diluncurkan ke pasar.

Tabel 2.**Identifikasi QTPP untuk Ekstrak Herbal dalam Bentuk Serbuk Kering**

Elemen QTPP	Target	Rasionalisasi dan Penjelasan
Tujuan Penggunaan	Bahan aktif sediaan farmasi	Ekstrak herbal yang dikembangkan berfungsi untuk bahan aktif sediaan farmasi, misalnya: membantu meningkatkan jumlah trombosit, meringankan nyeri sendi, pegel linu, dsb.
Bentuk Ekstrak	Serbuk kering	Ekstrak herbal dalam bentuk serbuk kering memiliki tingkat stabilitas yang baik dan cocok untuk digunakan dalam berbagai jenis sediaan farmasi, seperti kapsul, tablet, serbuk untuk diseduh, termasuk juga sirup.
Rute Pemberian	Oral	Sesuai dengan tujuan penggunaan dan ketentuan produk.
Stabilitas (<i>Shelf life</i>)	Minimal 2 tahun pada kondisi suhu ruang	Bentuk serbuk kering setidaknya diharapkan memiliki kestabilan yang baik pada penyimpanan suhu ruang selama 2 hingga 5 tahun.
Atribut Mutu Ekstrak:		
1. Pemerian (<i>Physical description</i>)	Serbuk dengan profil warna, rasa, dan bau yang ditentukan serta tidak mengalami perubahan signifikan selama masa simpan	Pemerian ekstrak herbal memfasilitasi proses formulasi sediaan produk jadi farmasi yang hendak dibuat. Dalam kasus tertentu, profil pemerian ekstrak dapat ditentukan berdasarkan profil sediaan yang diinginkan, misal ekstrak berwarna tertentu, atau aroma tertentu, dsb.
2. Susut Pengeringan (<i>Loss on drying</i>)	Maksimal 5%	Batasan yang masih aman untuk ekstrak herbal agar tidak terjadi perubahan profil fisik, kimia, dan mikrobiologi.
3. Profil Kimiawi	Memiliki profil kimiawi yang stabil selama masa simpan	Untuk memastikan konsistensi profil kimiawi dari batch ke batch yang dihasilkan. Profil kimiawi yang diharapkan harus muncul secara dominan dan konsisten keberadaannya dalam ekstrak.
4. Kandungan senyawa penanda (<i>marker</i>)	Berada dalam rentang yang ditetapkan	Untuk memastikan konsistensi profil produk ekstrak herbal dari batch ke batch yang dihasilkan. Persyaratan kandungan bergantung pada jenis senyawa penanda. Apabila senyawa penanda merupakan senyawa aktif yang berperan mendukung efikasi produk maka rentang yang ditetapkan dapat mengikuti kandungan yang sudah terbukti menghasilkan efek terapeutik yang diharapkan.
5. Pengotor/Cemaran	Menyesuaikan standar dan ketentuan regulasi yang berlaku	Untuk memastikan pemenuhan persyaratan pada sediaan farmasi yang akan dikembangkan
Kemasan	Polycellonium bag (aluminium 20 µm)	Untuk menjaga kestabilan produk ekstrak herbal selama masa simpan

Tabel 3.
Penentuan CQA untuk Ekstrak Herbal dalam Bentuk Serbuk Kering

Atribut Mutu	Target	CQA?	Justifikasi
Pemerian: - Bentuk - Warna - Bau	Serbuk Coklat hingga coklat gelap Khas aromatik	Bukan CQA Bukan CQA Bukan CQA	Atribut pemerian tidak berkaitan dengan keamanan, efikasi dan aspek formulasi sediaan.
Susut Pengeringan (<i>Loss on Drying</i>)	Maksimal 5.0%	Bukan CQA	Tidak berkaitan dengan aspek keamanan dan tidak menjadi CMA dalam formulasi.
Identifikasi Senyawa Penanda	Positif	Ya, CQA	Identifikasi dan kandungan senyawa penanda dalam ekstrak herbal merupakan perwakilan sifat kimia secara kualitatif dan kuantitatif yang berkaitan dengan efikasi produk ekstrak herbal.
Kadar Senyawa Penanda	1.0 – 5.0%*	Ya, CQA	
Residu Pelarut Organik	Etanol** ≤ 5.000 ppm	Ya, CQA	Residu etanol berpengaruh pada aspek keamanan.
Cemaran Mikroba	TAMC $\leq 10^4$ CFU/g TYMC $\leq 10^3$ CFU/g <i>Escherichia coli</i> = Absent/ 10 g <i>Salmonella spp.</i> = Absent/ 25 g <i>Enterobacteriaceae</i> ≤ 100 MPN/g	Ya, CQA	Kontaminasi mikroba dapat memberikan pengaruh pada aspek keamanan ekstrak herbal.
Cemaran Logam Berat	Timbal (Pb) ≤ 10 mg/kg Raksa (Hg) $\leq 0,5$ mg/kg Cadmium (Cd) $\leq 0,3$ mg/kg Arsen (As) $\leq 0,3$ mg/kg	Ya, CQA	Kontaminasi logam berat dalam ekstrak herbal dapat memberikan pengaruh pada aspek keamanan.
Aflatoksin	Aflatoksin B1 ≤ 5 ppb Total Aflatoksin ≤ 20 ppb	Ya, CQA	Kontaminasi Aflatoksin berdampak pada aspek keamanan.
Residu Pestisida	Sesuai regulasi yang berlaku	Ya, CQA	Residu pestisida berkaitan dengan aspek keamanan.

Keterangan: *Rentang kandungan senyawa dapat disesuaikan dengan target tujuan penggunaan ekstrak
**Jika pelarut berupa air, residu pelarut dapat diabaikan
TAMC = *Total Aerobic Microbial Count*, TYMC = *Total Yeast and Mould Microbial Count*
CFU = *Colony Forming Unit*, MPN = *Most Probable Number*, ppb = *part per billion*

3.3 Atribut Mutu Bahan Baku (Material Attribute)

Pada proses pengembangan ekstrak herbal, ada 3 jenis bahan yang terlibat sejak proses ekstraksi hingga pengeringan, yaitu sebagai berikut.

a. Bahan baku tanaman (simplisia)

Simplisia yang digunakan untuk proses ekstraksi memiliki beberapa *material attribute*, mencakup: pemerian, bahan asing (misalnya: keberadaan batang pada simplisia daun teh, adanya pengotor berupa batu pada rimpang jahe, keberadaan akar pada herba pegagan, dsb.), susut pengeringan (*loss on drying*), sari larut, kadar abu, penapisan fitokimia, identifikasi dan kandungan senyawa penanda, kontaminasi mikroba, cemaran logam berat, aflatoksin, dan residu pestisida.

b. Pelarut ekstraksi

Keberhasilan proses ekstraksi salah satunya terletak dari jenis pelarut yang digunakan. Di industri ekstrak bahan alam, jenis pelarut yang paling banyak digunakan adalah air dan etanol atau campuran keduanya. Etanol yang digunakan untuk proses ekstraksi juga bervariasi, mulai dari 10% hingga 90%. Penentuan CMA

dari sisi *material attribute* yang melekat pada pelarut biasanya dapat diabaikan karena jenis dan konsentrasi pelarut sudah ditentukan berdasarkan tujuan penggunaan ekstrak yang dikembangkan. Oleh karena itu, penentuan CMA dari pelarut ekstraksi tidak dianalisis lebih lanjut.

c. Bahan tambahan

Dalam pengembangan ekstrak herbal dalam bentuk serbuk kering, terkadang dibutuhkan bahan tambahan yang dapat membantu proses pengeringan sehingga ekstrak herbal yang dihasilkan dapat berbentuk serbuk kering. Ekstrak herbal seringkali bersifat higroskopis (menyerap air) sehingga dibutuhkan bahan tambahan yang sesuai agar membantu menyerap kelembapan dan meningkatkan aliran serbuk. Beberapa jenis bahan tambahan yang biasa digunakan antara lain: pati jagung (*corn starch*), pati singkong (amilum), maltodextrin, silikon dioksida, *microcrystalline cellulose* (MCC), dsb. *Material attribute* dari bahan tambahan mencakup: pemerian, susut pengeringan, kelarutan, pH, identifikasi, kadar, cemaran (dapat berupa sisa pijar, cemaran logam, cemaran mikroba, atau jenis pengotor lainnya).

3.4 Pemetaan CMA

Dari setiap *material attribute* yang ada dilakukan pemetaan terhadap CQA untuk memperoleh *Critical Material Attribute* (CMA). Pemetaan ini dilakukan berdasarkan hubungan kausal yang ditimbulkan dari material attribute suatu bahan baku terhadap CQA ekstrak herbal yang sudah ditentukan sesuai Tabel 3. Hubungan kausal yang dipetakan dinyatakan sebagai faktor risiko dengan 3 tingkatan kategori berbeda, yaitu: Rendah (*low risk*), Menengah (*medium risk*), dan Tinggi (*high risk*). Kajian pemetaan CMA terhadap CQA ekstrak herbal adalah sebagai berikut:

- a. *Material attribute* dari simplisia terhadap CQA ekstrak (Tabel 4): Hasil pemetaan menunjukkan bahwa beberapa atribut pada simplisia yang memiliki risiko menengah, yaitu pemerian dan sari larut simplisia; sedangkan atribut yang memiliki risiko tinggi adalah identifikasi, kadar senyawa, dan cemaran (logam berat, mikroba, aflatoksin, dan residu pestisida). Masing-masing justifikasinya dijelaskan pada Tabel 5.
- b. *Material attribute* dari bahan tambahan terhadap CQA ekstrak (Tabel 6): Hasil pemetaan menunjukkan bahwa atribut cemaran logam berat dan mikroba memberikan risiko tinggi terhadap CQA ekstrak herbal yang dikembangkan dengan justifikasi ditampilkan pada Tabel 7.

Tabel 4.

Pemetaan CMA Simplisia terhadap CQA Ekstrak Herbal

CQA Ekstrak Herbal Serbuk Kering	Atribut Simplisia											
	Pemerian	Bahan Asing	Loss on Drying	Sari Larut	Kadar Abu	Fitokimia	Identifikasi	Kadar Senyawa	Cemaran Mikroba	Cemaran Logam	Aflatoksin	Residu Pestisida
Identifikasi	M	R	R	M	R	R	T	R	R	R	R	R
Kadar	M	R	R	M	R	R	R	T	R	R	R	R
Residu Pelarut	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Cemaran Mikroba	R	R	R	R	R	R	R	R	T	R	R	R
Logam Berat	R	R	R	R	R	R	R	R	R	T	R	R
Aflatoksin	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	T	R
Residu Pestisida	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	T

Keterangan: R= risiko rendah, M= risiko menengah, T= risiko tinggi

Tabel 5.
Justifikasi CMA Simplisia terhadap CQA Ekstrak Herbal

Atribut Simplisia	CQA Ekstrak	Justifikasi
Pemerian	Identifikasi	Simplisia yang digunakan untuk ekstraksi sudah dalam bentuk cacahan atau hasil giling sehingga ukurannya sudah lebih kecil dan berdampak pada efektivitas proses ekstraksi yang secara tidak langsung berpengaruh pada identifikasi dan kadar senyawa pada ekstrak yang dihasilkan.
	Kadar	
Sari Larut	Identifikasi	Kandungan sari larut dalam simplisia memberikan pengaruh pada jumlah maksimal ekstrak <i>genuine</i> yang dapat diperoleh apabila efektivitas proses ekstraksi mendekati 100%. Oleh karena itu, atribut sari larut ini akan berpengaruh secara tidak langsung pada identifikasi dan kadar dari profil ekstrak yang dihasilkan.
	Kadar	
Identifikasi	Identifikasi	Keberadaan senyawa penanda di simplisia sangat menentukan identifikasi pada ekstrak herbal yang dihasilkan.
Kadar Senyawa	Kadar	Kandungan kadar senyawa pada simplisia sangat berpengaruh pada atribut kadar di ekstrak yang diperoleh.
Cemaran Mikroba	Cemaran Mikroba	Cemaran mikroba pada simplisia memiliki pengaruh langsung dan sangat tinggi terhadap cemaran mikroba ekstrak yang dihasilkan.
Cemaran Logam Berat	Cemaran Logam Berat	Cemaran logam berat, aflatoksin, dan residu pestisida pada ekstrak herbal hanya dipengaruhi oleh karakteristiknya dalam simplisia.
Aflatoksin	Aflatoksin	
Residu Pestisida	Residu Pestisida	

Tabel 6.
Pemetaan CMA Bahan Tambahan terhadap CQA Ekstrak Herbal

CQA Ekstrak Herbal Serbuk Kering	Atribut Bahan Tambahan									
	Pemerian	<i>Loss on Drying</i>	<i>Kelantan</i>	pH	Identifikasi	Kadar	Sisa Pijar	Cemaran Logam Berat	Cemaran Mikroba	Cemaran Lainnya
Identifikasi	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Kadar	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Residu Pelarut	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Cemaran Mikroba	R	R	R	R	R	R	R	R	T	R
Logam Berat	R	R	R	R	R	R	R	T	R	R
Aflatoksin	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Residu Pestisida	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

Keterangan: R= risiko rendah, M= risiko menengah, T= risiko tinggi

Tabel 7.
Justifikasi CMA Bahan Tambahan terhadap CQA Ekstrak Herbal

Atribut Bahan Tambahan	CQA Ekstrak	Justifikasi
Cemaran Logam Berat	Cemaran Logam Berat	Adanya cemaran logam berat dan mikroba di bahan tambahan memberikan pengaruh secara langsung dengan risiko yang tinggi pada kandungan cemaran logam berat dan mikroba di ekstrak yang diperoleh.
Cemaran Mikroba	Cemaran Mikroba	

3.5 Pemetaan CPP

Tahap terakhir yang dilakukan dalam pendekatan QbD adalah proses pemetaan dari variabel formula dan parameter proses (*process parameter*) yang terlibat terhadap CQA produk. Pemetaan yang dilakukan memiliki pendekatan yang sama dengan pemetaan *material attribute* yaitu dengan mempertimbangkan dampaknya terhadap CQA. Tingkat pengaruh masing-masing parameter proses juga dibedakan menjadi 3 tingkatan kategori risiko berbeda, yaitu: Rendah (*low risk*), Menengah (*medium risk*), dan Tinggi (*high risk*).

Dalam pengembangan ekstrak herbal, terdapat 2 macam variabel formula yaitu rasio perbandingan pelarut yang digunakan terhadap jumlah simplisia serta rasio perbandingan ekstrak *genuine* terhadap bahan tambahannya. Tahapan proses pembuatan ekstrak herbal di skala industri memiliki 7 tahapan sebagai berikut: (1) Ekstraksi, yang berfungsi untuk menarik atau mengambil sari-sari dari tanaman yang dikehendaki untuk diperoleh; (2) Evaporasi, yang berfungsi untuk mengurangi pelarut yang digunakan sehingga diperoleh ekstrak yang lebih pekat; (3) Dekontaminasi, yaitu proses untuk menurunkan kontaminasi mikroba yang mungkin terdapat dalam ekstrak yang diperoleh; (4) Pencampuran, merupakan proses mencampurkan ekstrak *genuine* yang diperoleh dengan bahan tambahan untuk membantu memperbaiki sifat fisik ekstrak yang nanti dihasilkan; (5) Pengeringan, yang berfungsi dalam menghasilkan ekstrak herbal dalam bentuk kering; (6) Penggilingan, yang bertujuan untuk menghasilkan karakteristik ekstrak menjadi serbuk; (7) Pengemasan, merupakan tahapan akhir untuk menyimpan ekstrak herbal dalam wadah yang sesuai agar kestabilannya tetap terjaga selama masa simpannya. Masing-masing tahapan proses perlu dianalisis pengaruhnya terhadap CQA agar diketahui mana proses yang dinilai kritis mempengaruhi profil mutu dari ekstrak herbal yang dihasilkan. Hasil kajian pemetaan variabel formula dan proses ditampilkan dalam Tabel 8 dan Tabel 9.

Tabel 8.

Pemetaan Variabel Formula terhadap CQA Ekstrak Herbal

CQA Ekstrak Herbal Serbuk Kering	Variabel Formula	
	Rasio Pelarut : Simplisia	Rasio Ekstrak <i>Genuine</i> : Bahan Tambahan
Identifikasi	M	M
Kadar	M	M
Residu Pelarut	R	R
Cemaran Mikroba	R	R
Logam Berat	R	R
Aflatoksin	R	R
Residu Pestisida	R	R

Keterangan: R= risiko rendah, M= risiko menengah, T= risiko tinggi

Tabel 9.

Pemetaan Tahapan Proses terhadap CQA Ekstrak Herbal

CQA Ekstrak Herbal Serbuk Kering	Tahapan Proses						
	Ekstraksi	Evaporasi	Dekontaminasi	Pencampuran (<i>Mixing</i>)	Pengeringan (<i>Drying</i>)	Penggilingan (<i>Milling</i>)	Pengemasan (<i>Packing</i>)
Identifikasi	T	R	R	M	R	R	R
Kadar	T	R	R	M	M	R	R
Residu Pelarut	R	M	R	R	M	R	R
Cemaran Mikroba	R	R	T	M	R	R	M
Logam Berat	R	R	R	R	R	R	R
Aflatoksin	R	R	R	R	R	R	R
Residu Pestisida	R	R	R	R	R	R	R

Keterangan: R= risiko rendah, M= risiko menengah, T= risiko tinggi

3.6 Strategi Pengendalian Bahan Baku

Berdasarkan hasil kajian risiko awal pada Tabel 4 dan Tabel 6, terdapat sepuluh *material attribute* dari bahan baku, yaitu 8 dari simplisia dan 2 dari bahan tambahan. Selama pengembangan produk ekstrak herbal ini, perlu adanya strategi pengendalian untuk menurunkan potensi risiko dari tinggi atau menengah ini sehingga menjadi rendah. Untuk bahan baku simplisia dan bahan tambahan, pengendalian dilakukan dengan penetapan spesifikasi serta pengujian sebelum penggunaan. Spesifikasi simplisia wajib memuat: (1) deskripsi fisik yang menggambarkan kualitas yang baik berdasarkan pengembangan, yaitu: rentang warna, ukuran, karakteristik bau, (2) kandungan sari larut minimal sehingga dapat memastikan target perolehan ekstrak dapat dicapai selama proses produksi, serta (3) identifikasi dan kadar senyawa minimal untuk dapat menghasilkan ekstrak dengan kualitas yang baik. Cemaran mikroba dalam simplisia dapat diwakili secara tidak langsung dengan pemeriksaan deskripsi fisik dan bahan asing sehingga tidak wajib dicantumkan dalam spesifikasi simplisia, sedangkan cemaran logam berat, residu pestisida, dan aflatoksin dapat dikendalikan melalui seleksi dan program audit pemasok. Potensi risiko dari cemaran ini dapat menjadi rendah apabila kita menggunakan simplisia yang sudah diketahui asalnya dengan pemasok yang terqualifikasi. Untuk bahan tambahan, spesifikasi perlu ditetapkan untuk batasan cemaran mikroba dan logam berat yang masih memenuhi persyaratan. Batasan nilai dapat mengacu kepada regulasi atau monografi yang sesuai untuk bahan tambahan, atau dapat juga menggunakan pendekatan perhitungan berdasarkan target CQA untuk cemaran mikroba dan logam berat pada ekstrak herbal yang dikembangkan. Setelah adanya strategi pengendalian tersebut, potensi risiko sudah dapat diketahui dan dikendalikan secara penuh sehingga risiko menjadi rendah (Tabel 10).

Tabel 10.

Update Kajian Risiko Atribut Bahan Baku setelah Pengendalian

Atribut Bahan Baku	CQA Ekstrak	Initial Risk	Updated Risk	Tujuan Pengendalian	Jenis Pengendalian
SIMPLISIA					
Pemerian	Identifikasi	M	R	Pemastian kualitas secara deskriptif	Penetapan spesifikasi simplisia dengan kriteria persyaratan penerimaannya
	Kadar	M	R		
Sari Larut	Identifikasi	M	R	Pemastian target perolehan ekstrak dapat dicapai	
	Kadar	M	R		
Identifikasi	Identifikasi	T	R	Pemastian keberadaan dan kandungan senyawa penanda dalam ekstrak cukup untuk target perolehan ekstrak yang hendak dicapai	
Kadar Senyawa	Kadar	T	R		
Cemaran Mikroba	Cemaran Mikroba	T	R	Diakomodasi secara tidak langsung dalam pemeriksaan fisik dan bahan asing.	
Cemaran Logam Berat	Cemaran Logam Berat	T	R	Pemastian tidak terdapat cemaran berbahaya melalui penanganan simplisia mulai dari penanaman hingga pasca panen.	Proses seleksi dan program audit pemasok simplisia.
Aflatoksin	Aflatoksin	T	R		
Residu Pestisida	Residu Pestisida	T	R		
BAHAN TAMBAHAN					
Cemaran Mikroba	Cemaran Mikroba	T	R	Pemastian kandungan cemaran mikroba dan logam berat dalam bahan tambahan masih dalam batasan yang aman untuk digunakan.	Penetapan spesifikasi bahan tambahan dengan kriteria persyaratan penerimaannya.
Cemaran Logam Berat	Cemaran Logam Berat	T	R		

3.7 Strategi Pengendalian Variabel Formula

Variabel formula yang memberikan dampak risiko menengah hingga tinggi (Tabel 8) perlu dikonfirmasi dengan percobaan di skala laboratorium sehingga nilai rasio antara pelarut dan simplisia serta rasio ekstrak *genuine* dan bahan tambahan sudah diperoleh berdasarkan hasil trial tersebut. Rasio pelarut dan simplisia yang sering digunakan adalah 1:10 (artinya: 1 kg simplisia diekstraksi menggunakan 10 L pelarut) hingga 1:15 atau 1:20 (b/v). Rasio ini bertujuan untuk memastikan jumlah pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi sudah cukup untuk menarik dan melarutkan senyawa-senyawa kimia yang ditargetkan tanpa meninggalkan residu yang signifikan. Rasio ekstrak *genuine* dan bahan tambahan juga didapatkan berdasarkan hasil trial yang dilakukan di skala laboratorium. Tujuan dari penggunaan bahan tambahan adalah untuk memperbaiki sifat alir dan pembentukan serbuk kering yang lebih baik. Apabila ekstrak *genuine* dapat dikeringkan dan diperoleh serbuk dalam bentuk yang baik maka bahan tambahan tidak lagi diperlukan.

3.8 Strategi Pengendalian Proses

Berdasarkan hasil kajian risiko awal pada Tabel 9, terdapat enam tahapan proses yang memiliki dampak signifikan terhadap CQA ekstrak dengan tingkat risiko menengah hingga tinggi. Berikut penjelasan terkait penetapan risiko dari masing-masing tahapan proses:

- a. Ekstraksi: Tahapan ekstraksi memiliki pengaruh risiko yang tinggi terhadap identifikasi dan kadar senyawa penanda yang terkandung dalam ekstrak yang diperoleh. Tahapan ekstraksi bertujuan untuk memperoleh kandungan terbaik dari tanaman yang digunakan dengan menariknya menggunakan pelarut agar diperoleh ekstrak yang sesuai untuk tujuan terapeutiknya. Tahapan ekstraksi ini dikendalikan dengan beberapa pemastian parameter proses ekstraksi, yaitu suhu, lama waktu ekstraksi, dan laju alir pelarut.
- b. Evaporasi: Tahap ini dilakukan untuk mengurangi jumlah pelarut yang digunakan. Hasil ekstrak cair dari tahapan ekstraksi masih mengandung pelarut dalam jumlah banyak sehingga perlu proses pemekatan melalui evaporasi ini. Dalam penggunaan pelarut etanol atau campuran etanol-air, tahap evaporasi memiliki tingkat risiko menengah terhadap residu pelarut karena proses penurunan kandungan etanol hanya terjadi di tahapan ini. Dampaknya dinilai menengah karena titik didih etanol lebih rendah daripada titik didih air sehingga parameter proses pada saat evaporasi dilakukan perlu dikendalikan dengan pengaturan suhu dan tekanan yang sesuai untuk penguapan air.
- c. Dekontaminasi: Tahapan dekontaminasi digunakan untuk menurunkan cemaran mikroba yang masih terdapat dalam ekstrak kental yang diperoleh dari proses evaporasi sehingga tahapan ini memiliki dampak risiko yang tinggi terhadap CQA cemaran mikroba pada ekstrak herbal yang dihasilkan. Proses dekontaminasi dilakukan dengan prinsip dasar sterilisasi *Ultra-High Temperature* (UHT) pada bahan cair (seperti susu) yaitu dengan pemanasan suhu yang tinggi dalam waktu yang sangat singkat. Pengendalian yang dilakukan untuk menurunkan risiko menjadi rendah adalah dengan pengaturan suhu, waktu kontak, laju alir, dan jumlah siklus sterilisasi.
- d. Pencampuran: Tahapan pencampuran antara ekstrak kental hasil dekontaminasi dengan bahan tambahan untuk membantu proses pengeringan memberikan kontribusi risiko menengah untuk CQA identifikasi, kadar, dan cemaran mikroba. Pengendalian yang dilakukan adalah dengan pemastian kualitas bahan tambahan yang digunakan (seperti dijelaskan pada Tabel 9, serta pengendalian dari sisi waktu dan kecepatan proses pencampuran yang singkat untuk mengurangi potensi risiko terhadap kualitas ekstrak.

- e. Pengeringan: Pada tahapan ini, ekstrak kental yang diperoleh akan dikeringkan sehingga dapat menjadi serbuk kering. Pengendalian yang dilakukan untuk menurunkan risiko terhadap kadar dan residu pelarut adalah dengan pemastian pengaturan suhu yang tepat sesuai tingkat kestabilan senyawa penanda dan pemastian penguapan sisa pelarut yang mungkin masih terbawa setelah proses evaporasi.
- f. Pengemasan: Tahapan akhir ini memiliki potensi risiko menengah terhadap cemaran mikroba. Strategi yang harus dilakukan untuk menurunkan risikonya adalah dengan pengendalian waktu dan kecepatan proses pengemasan yang singkat untuk mengurangi paparan yang dapat menimbulkan kontaminasi mikroba dari lingkungan.

Selama perancangan proses pengembangan ekstrak, dilakukan optimasi terhadap seluruh pengaruh variabel-variabel proses tersebut secara bersamaan sehingga mendapatkan *design space* yang menjamin kualitas ekstrak yang baik. Rangkuman strategi pengendalian proses dari masing-masing tahapan kritis dijelaskan dalam Tabel 11

Tabel 11.

Update Kajian Risiko Tahapan Proses setelah Pengendalian

Tahapan Proses	CQA Ekstrak	Initial Risk	Updated Risk	Jenis Pengendalian	Tujuan Pengendalian
Ekstraksi	Identifikasi	T	R	- Suhu ekstraksi* - Waktu ekstraksi* - Laju alir pelarut	Pemastian pelarut dalam kondisi jenuh, dapat membasahi/ menembus bahan herbal dengan baik sehingga terjadi proses difusi yang dapat menarik senyawa-senyawa kimia dari dalam bahan herbal yang ditargetkan.
	Kadar	T	R		
Evaporasi	Residu Pelarut	M	R	- Suhu (70-80°C) - Tekanan	Pemastian kondisi suhu dan tekanan mampu menguapkan pelarut (sesuai titik didihnya).
Dekontaminasi	Cemaran Mikroba	T	R	- Suhu (135-145°C) - Jumlah siklus* - Laju alir umpan	Untuk memastikan proses sterilisasi berjalan efektif (terjadi penurunan angka cemaran mikroba).
Pencampuran	Identifikasi	M	R	- Kecepatan - Waktu	Untuk memastikan campuran menjadi bentuk serbuk yang homogen.
	Kadar	M	R		
	Cemaran Mikroba	M	R		
Pengeringan	Kadar	M	R	- Suhu* - Tekanan (jika diperlukan)	Pemastian perolehan ekstrak dalam kondisi kering dengan tingkat susut pengeringan (<i>loss on drying</i>) yang memenuhi syarat.
	Residu Pelarut	M	R		
Pengemasan	Cemaran Mikroba	M	R	- Kecepatan - Suhu saat <i>sealing</i> - Suhu dan kelembapan ruangan terkendali	Pemastian pengemasan tertutup rapat dan dilaksanakan dalam kondisi ruangan terkendali.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan QbD dalam perancangan proses pengembangan ekstrak herbal dapat diimplementasikan untuk meningkatkan fokus dan target pengembangan ekstrak dengan meminimalkan potensi terjadinya kegagalan proses. Hasil menunjukkan bahwa pada pengembangan ekstrak herbal dalam bentuk serbuk kering terdapat 7 macam CQA, yaitu identifikasi dan kadar senyawa penanda, residu pelarut (jika pelarut ekstraksi adalah pelarut organik), residu pestisida, batas cemaran logam berat, aflatoksin, dan mikroba. Hasil kajian risiko menunjukkan terdapat 10 CMA yang terdiri dari 8 CMA dari simplisia (yaitu: pemerian, sari larut, identifikasi, kadar senyawa penanda, cemaran mikroba, logam berat, aflatoksin, dan residu pestisida) dan 2 CMA dari bahan tambahan (cemaran logam berat dan mikroba) yang memberikan dampak risiko menengah hingga tinggi pada CQA. Variabilitas dari sisi bahan baku dapat dikendalikan melalui penerbitan spesifikasi bahan yang sesuai dengan memperhatikan CMA dari masing-masing bahan. Dari sisi proses, 6 dari 7 tahapan proses memberikan dampak risiko menengah hingga tinggi pada CQA produk ekstrak herbal. Proses yang paling kritis yang memberikan tingkat risiko tinggi pada CQA adalah proses ekstraksi dan dekontaminasi karena keduanya berkaitan langsung dengan profil mutu, khasiat, dan keamanan pada produk ekstrak herbal yang dihasilkan. Kegagalan proses ekstraksi dan dekontaminasi memberikan pengaruh yang signifikan bagi pelulusan ekstrak herbal.

Berdasarkan hasil kajian penerapan QbD di dalam pengembangan proses ekstrak herbal dalam bentuk serbuk kering ini, beberapa rekomendasi pengembangan penelitian selanjutnya yang dapat dilakukan adalah:

- a. Melakukan pengujian eksperimental skala laboratorium dan pilot menggunakan *Design of Experiments* (DoE) untuk melakukan konversi matriks risiko kualitatif menjadi area *design space* yang lebih terukur secara kuantitatif. Hal ini penting untuk memvalidasi batas-batas operasional parameter kritis (CPP) yang telah dipetakan, seperti: suhu ekstraksi, suhu dan waktu dekontaminasi.
- b. Menerapkan model QbD ini pada ekstrak spesifik yang memiliki karakteristik tantangan tinggi, seperti ekstrak herbal dengan higroskopisitas yang tinggi atau kandungan senyawa aktif yang termolabil (sensitif terhadap panas). Studi ini akan menguji ketangguhan strategi pengendalian untuk bahan maupun proses kritis, khususnya saat dekontaminasi.
- c. Mempertimbangkan penggunaan teknologi analisis proses (seperti sensor *Near-Infrared*) untuk melakukan pemantauan parameter kritis proses secara *real-time* selama proses produksi ekstrak dijalankan.
- d. Melaksanakan studi stabilitas secara riil pada jangka panjang (*real-time stability study*) untuk produk ekstrak herbal yang dikemas pada kemasan primer yang ditetapkan. Langkah ini diperlukan untuk memverifikasi apakah strategi yang telah dijalankan mampu mempertahankan profil mutu dan memenuhi target masa simpan (*shelf-life*) yang ditetapkan dalam QTPP.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada manajemen PT Dexa Medica dan pihak Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya atas dukungannya selama penyusunan artikel ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M. & Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20, 200-216.
2. Eapen, A. S., Bhosale, Y. K., & Roy, S. (2025). A review on novel techniques used for drying medicinal plants and its applications. *International Journal of Biomaterials*, Vol. 2025, 4533070.
3. Goodarzi, M., Russell, P. J., & Heyden, Y. V. (2013). Similarity analyses of chromatographic herbal fingerprints: a review. *Analytica Chimica Acta*, 804, 16-28.
4. Grand View Research. (2024). *Herbal Medicine Market (2024-2030)* (<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/herbal-medicine-market-report>). Diakses tanggal 17 April 2026.
5. ICH. (2009). Pharmaceutical Development Q8(R2) (<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>). Diakses pada 17 April 2026.
6. Li, Y., Shen, Y., Yao, C., & Guo, D. (2020). Quality assessment of herbal medicines based on chemical fingerprints combined with chemometrics approach: a review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 185, 113215.
7. Mokaizh, A. A. B., Nour, A. H., Kerboua, K. (2024). Ultrasonic-assisted extraction to enhance the recovery of bioactive phenolic compounds from *Commiphora gileadensis* leaves. *Ultrasonic Sonochemistry*, 102, 106852.
8. WHO. (2023). WHO Traditional Medicine Global Summit 2023 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-traditional-medicine-global-summit-2023>). Diakses 17 April 2026.