



Bab 12

Kualifikasi dan Validasi



@bp030271



priyambodobambang



Bambang Priyambodo



bp030271



bambang.priyambodo@yahoo.co.id



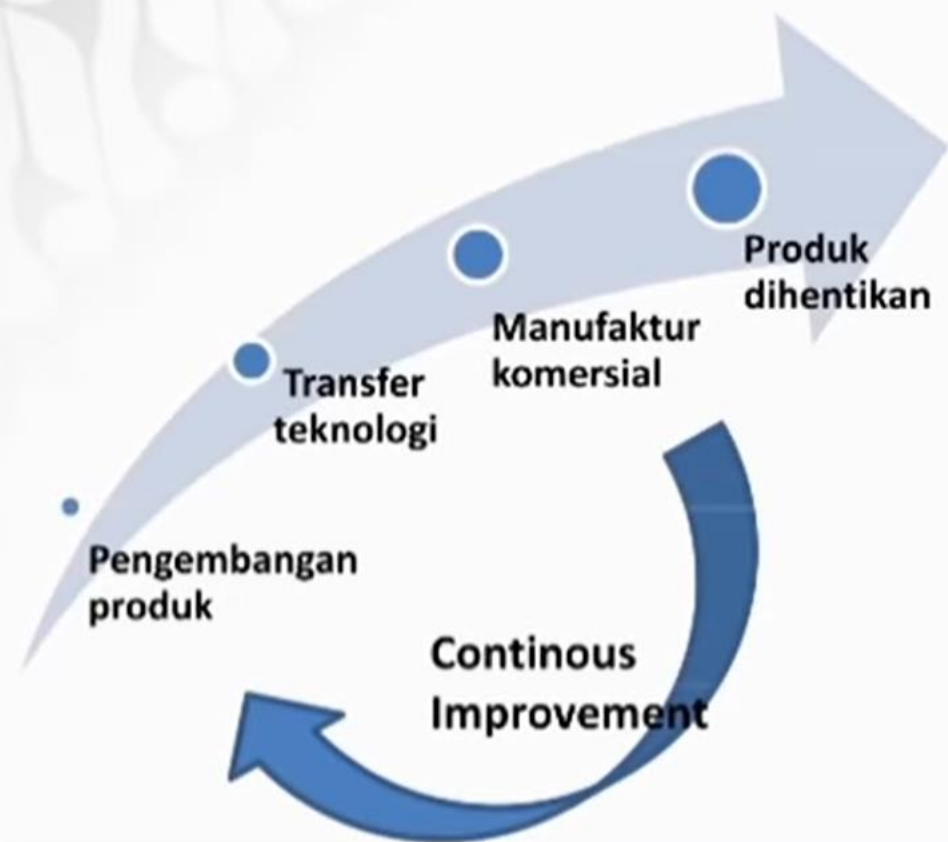
priyambodo1971.wordpress.com



Bambang Priyambodo

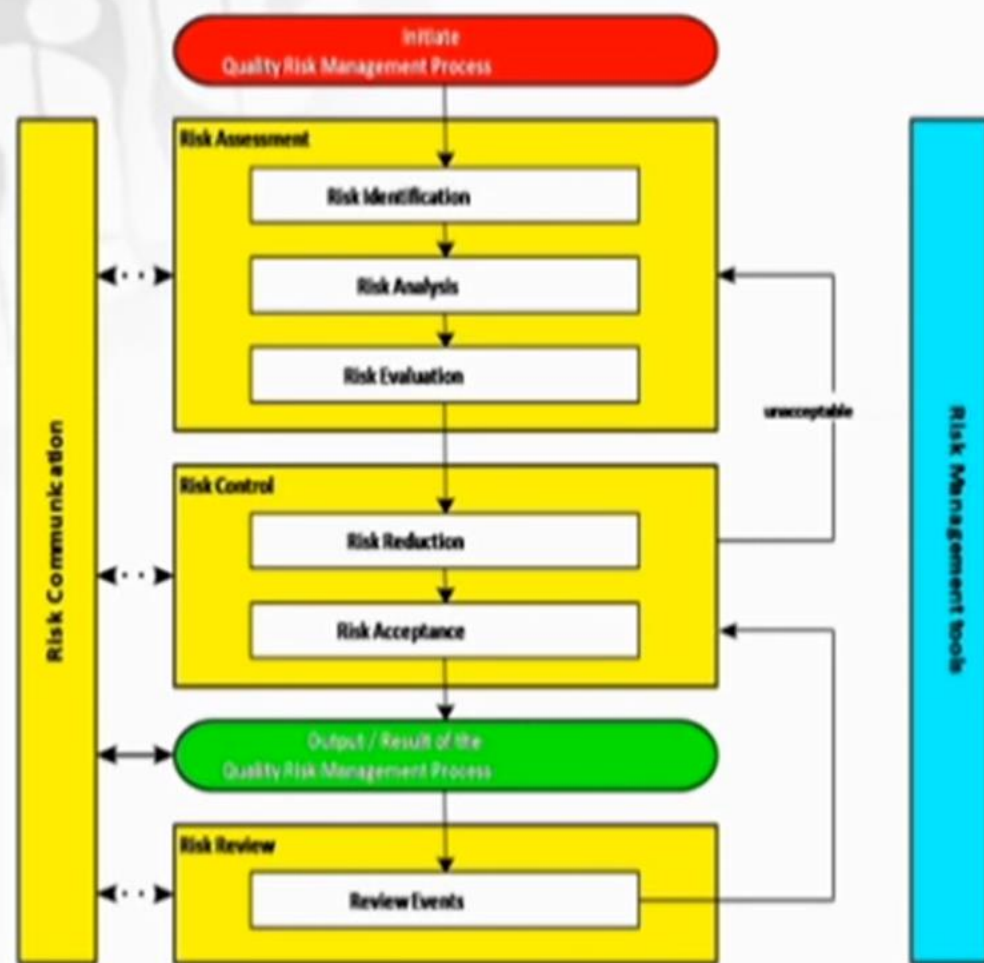
PENDAHULUAN

Siklus hidup produk



- Bab ini merupakan salah satu Bab yang banyak mengalami revisi dibanding dengan CPOB: 2012, terutama pada bagian “**Validasi Proses**”.
- Revisi tersebut seiring dengan perubahan “*paradigma*” dalam Sistem Mutu Industri Farmasi (SMIF) yang digunakan dalam CPOB: 2018
- **Ruang lingkup** Kualifikasi dan Validasi, tidak saja hanya di Produksi dan Pengawasan Mutu, melainkan “**Sepanjang Siklus Hidup**” produk atau proses.

PENDAHULUAN



Manajemen Risiko Mutu (MRM)

- CPOB: 2018 menggunakan pendekatan “*Manajemen Risiko Mutu*” - termasuk kajian cakupan dan luas - dalam SETIAP pelaksanaan kegiatan Kualifikasi dan Validasi.
- **Validasi “Retrospektif”** TIDAK LAGI DIANGGAP sebagai pendekatan yang dapat diterima.

Arti & Definisi

Definisi :

CPOB : 2012

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai bahwa tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam **produksi dan pengawasan mutu** akan **senantiasa** mencapai hasil yang diinginkan secara konsisten (terus-menerus)

CPOB : 2018

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip CPOB bahwa prosedur, proses, material, kegiatan, atau sistem, dan pengawasan akan **senantiasa** mencapai hasil yang diharapkan.

Apa Artinya ?

VALIDASI adalah :

- Tindakan Pembuktian
- Dengan cara yg sesuai
- Prosedur, proses, material, kegiatan, atau sistem, dan pengawasan
- Senantiasa mencapai hasil yg diinginkan secara terus menerus

→ **Dokumentasi**

→ **Metode**

→ **Obyek**

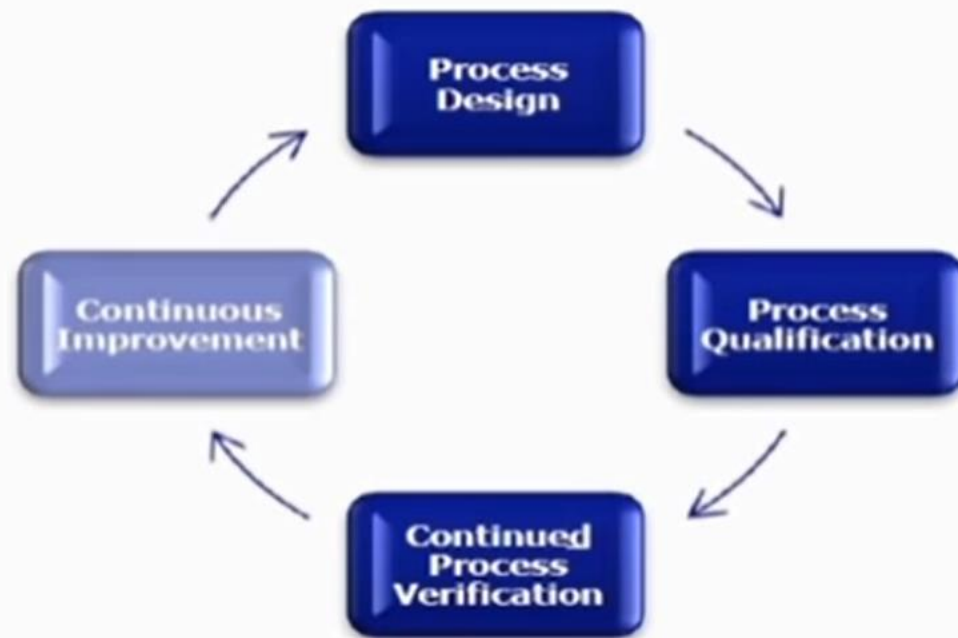
→ **Sasaran/target**



Tujuan

Tujuan Kualifikasi dan Validasi :

1. Bukti PENGENDALIAN terhadap ASPEK KRITIS dari kegiatan yang dilakukan **sepanjang siklus hidup produk** dan **proses**
2. Mendokumentasikan **tiap perubahan** yang direncanakan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang dapat **mempengaruhi mutu produk**



CPOB 2012 vs CPOB 2018

CPOB: 2012

KLAUSUL

- Perencanaan Validasi
- Dokumentasi
- KUALIFIKASI
 - Kualifikasi Desain (KD)
 - Kualifikasi Instalasi (KI)
 - Kualifikasi Operasional (KO)
 - Kualifikasi Kinerja (KK)
- Kualifikasi Fasilitas, Peralatan dan Sistem Terpasang yang Telah Operasional

CPOB: 2018

KLAUSUL

- Pengorganisasian dan Perencanaan Kualifikasi dan Validasi
- Dokumentasi, Termasuk RIV
- Tahap Kualifikasi Peralatan, Fasilitas, Sarana Penunjang dan Sistem
 - Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)
 - Kualifikasi Design (KD)
 - **Factory Acceptance Testing (FAT)/ Site Acceptance Testing (SAT)**
 - Kualifikasi Instalasi (KI)
 - Kualifikasi Operasional (KO)
 - Kualifikasi Kinerja (KK)
- Kualifikasi Ulang

CPOB: 2012

KLAUSUL (Cont...)

- **VALIDASI**
 - Validasi Prospektif
 - Validasi Konkuren
 - Validasi Prospektif
- VALIDASI PEMBERSIHAN
- Pengendalian Perubahan
- Validasi Ulang
- Validasi Metode Analisis

CPOB: 2018

KLAUSUL (Cont..)

- **VALIDASI PROSES**
 - Validasi Konkuren
 - Validasi Proses Tradisional
 - Verifikasi Proses Kontinu
 - Pendekatan Hibrida
 - Verifikasi Proses *On-going* selama siklus Hidup Produk
- Verifikasi Transportasi*
- Validasi Pengemasan*
- Kualifikasi Sarana Penunjang*
- Validasi Metode Analisis
- Validasi Pembersihan
- Pengendalian Perubahan

*Klausul baru



Macam-macam Validasi

1. Validasi (Kualifikasi) Mesin, Peralatan Produksi dan Sarana Penunjang
2. Validasi Metode Analisa & **Transfer Metode Analisa**
- 3. Validasi Proses Produksi**
4. Validasi Proses Pengemasan
5. Validasi Pembersihan (*Cleaning Validation*)
6. Validasi Sistem Komputerisasi
- 7. Verifikasi Transportasi**
8. Validasi Lain (Misal : Media Fill Validation)



*Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi &
Sarana Penunjang*

Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi & Sarana Penunjang

KETENTUAN UMUM :

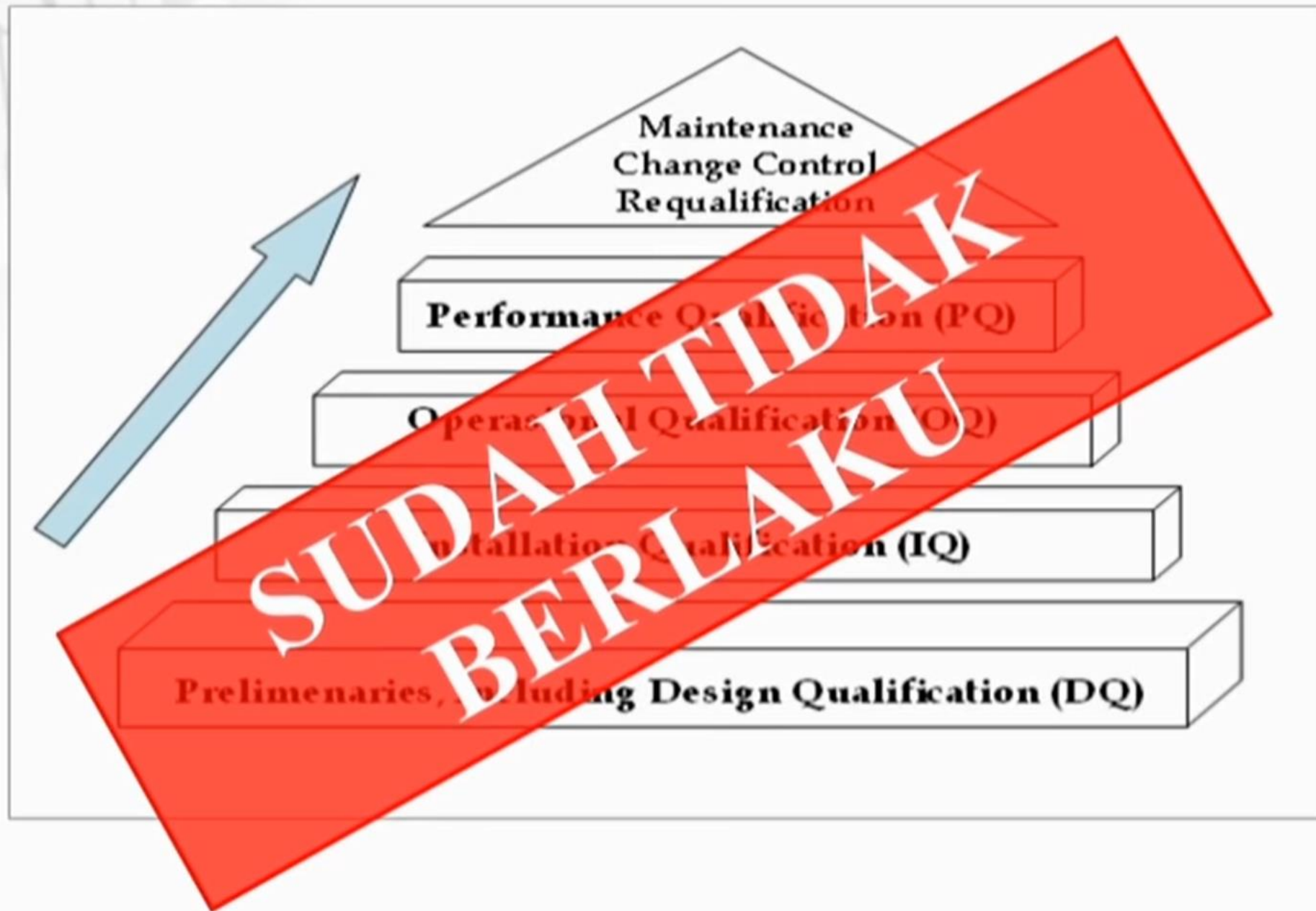
- Validasi pada Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang disebut dengan **Kualifikasi**
- Kualifikasi adalah **kegiatan pembuktian** (dokumentasi) bahwa perlengkapan, fasilitas atau sistem yang digunakan dalam proses/sistem akan bekerja dengan kriteria yang diinginkan secara konsisten
- Kualifikasi merupakan **first step** (langkah awal) dari keseluruhan pelaksanaan validasi



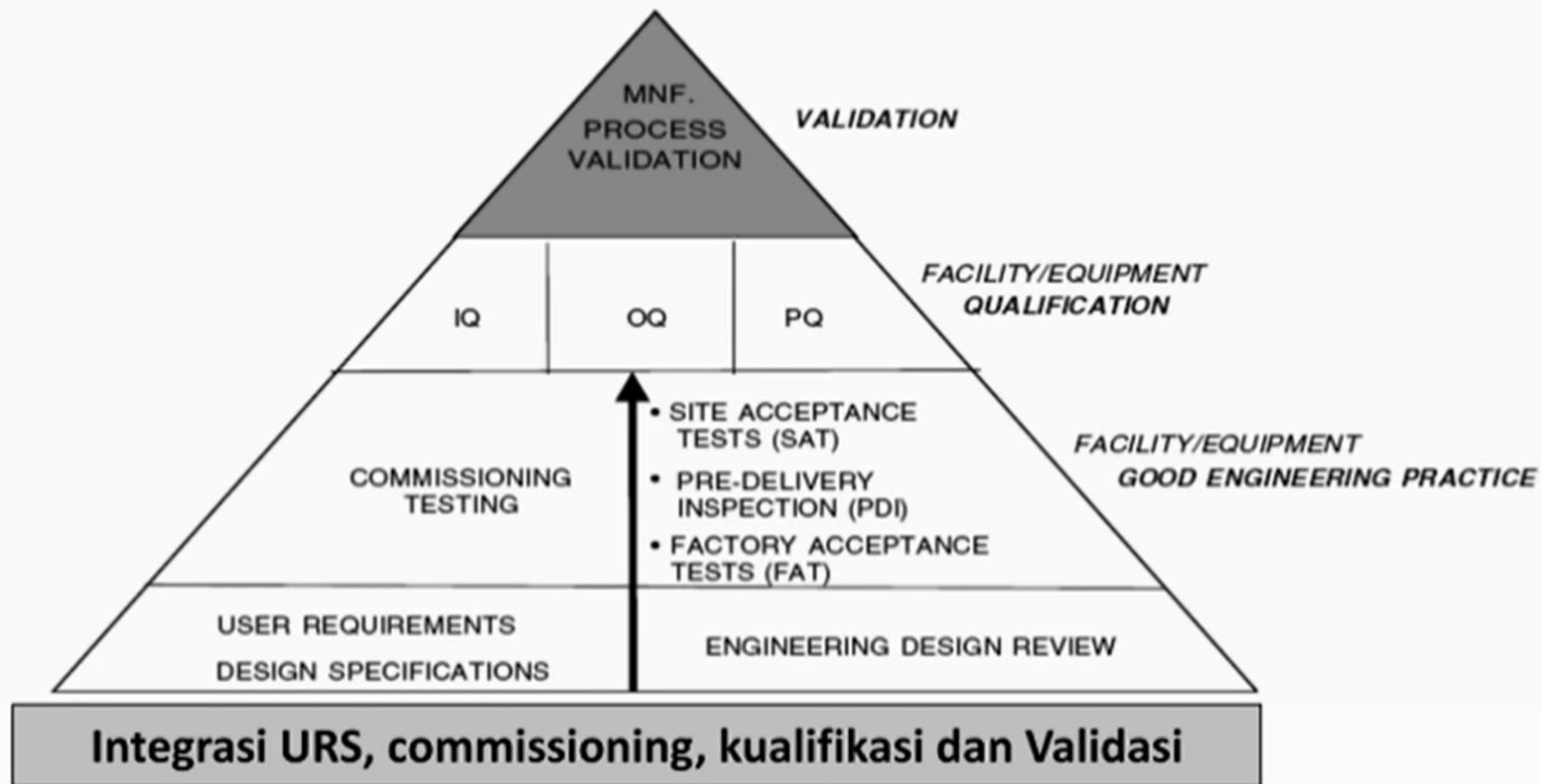
Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi & Sarana Penunjang

- **Terdiri dari 4 tingkatan :**
 - Design Qualification (DQ)
 - Installation Qualification (IQ)
 - Operational Qualification (OQ)
 - Performance Qualification (PQ)
- Kegiatan kualifikasi hendaklah mempertimbangkan semua tahap mulai dari pengembangan awal sesuai spesifikasi kebutuhan pengguna sampai pada akhir penggunaan peralatan, fasilitas, sarana penunjang, atau sistem.





Qualification Lifecycle



Tahap Kualifikasi Peralatan, Fasilitas, Sarana Penunjang dan Sistem*

- **Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)**
- Kualifikasi Design (KD)
- ***Factory Acceptance Testing (FAT)/Site Acceptance Testing (SAT)***
- Kualifikasi Instalasi (KI)
- Kualifikasi Operasional (KO)
- Kualifikasi Kinerja (KK)
- Kualifikasi Ulang

*Pedoman CPOB : 2018

Tahap Kualifikasi CPOB 2018



Kualifikasi

Keterangan beberapa “istilah baru” :

- **Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)** adalah suatu dokumen yang menguraikan SEMUA kebutuhan fungsional dari suatu peralatan, fasilitas, sarana penunjang atau sistem yang akan diadakan.
(Biasanya dinyatakan dalam skala prioritas misalnya “harus ada”, “sebaiknya ada” dan “baik bila ada”)
- **Factory Acceptance Test (FAT)** adalah Inspeksi dan pengujian sistem statis dan/atau dinamis atau komponen sistem utama untuk mendukung kualifikasi sistem peralatan yang dilakukan dan didokumentasikan di lokasi pemasok.
- **Site Acceptance Test (SAT)** adalah Inspeksi dan/atau pengujian dinamis dari sistem atau komponen sistem utama untuk mendukung kualifikasi sistem peralatan yang dilakukan dan didokumentasikan di lokasi pabrik.



@bp030271



priyambodobambang



Bambang Priyambodo



bp030271

User Requirement Specification (URS) HVAC System

No.	Spesifikasi	Requirement						Keterangan
		Class A	Class B	Class C	Class D	Class E	Class E (khusus)	
1	Suhu	15 - 25 °C	15 - 25 °C	15 - 25 °C	15 - 25 °C	15 - 25 °C	15 - 25 °C	
2	Kelembaban Udara	45 - 55 %	45 - 55 %	45 - 55 %	45 - 55 %	45 - 55 %	< 25%	
3	Differential pressure	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	
4	Efisiensi saringan udara akhir	H14 (99,995%)	H14 (99,995%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	w/ certificate
5	Pertukaran udara per jam	Laminar	40 - 60 AC/h	20 - 40 AC/h	min. 20 AC/h	min. 20 AC/h	min. 20 AC/h	
6	Pola Aliran udara	Laminar	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	smoke test
7	Kecepatan aliran udara (at working area)	0,36 - 0,54 m/det	0,127 - 0,203 m/det	0,051 - 0,076 m/det	0,005 - 0,041 m/det	0,005 - 0,041 m/det	0,005 - 0,041 m/det	ISO 14644-1
8	Jumlah Partikel per m ³							
	At Rest :							
	> 0,5 µm	maks. 3.250	maks. 3.250	maks. 352.000	maks. 3.250.000	maks. 3.250.000	maks. 3.250.000	
	> 5 µm	maks. 20	maks. 29	maks. 2.900	maks. 29.000	maks. 29.000	maks. 29.000	
	In Operation :							
	> 0,5 µm	maks. 3.250	maks. 352.000	maks. 3.250.000	TD	TD	TD	
	> 5 µm	maks. 20	maks. 2.900	maks. 29.000	TD	TD	TD	
9	Batas Cemaran mikroba							
	- Sampel Udara (CFU/m ³)	< 1	10	100	200	N/A	N/A	
	- Settle Plates (dia. 90 cm) CFU/4 hour	< 1	5	50	100	N/A	N/A	
	- Concact Plates (dia. 55 cm) CFU/plate	< 1	5	25	50	N/A	N/A	
	- Glove print 5 fingers (CFU/finger)	< 1	5	-	-	N/A	N/A	
10	Udara Balik (return duct)	N/A	Low return duct	Low return duct	Low return duct	Low return duct	Low return duct	
11	AHU Type	DX System						
12	Dehumidifiers	Munters or Above (Carrier/York)						
13	Filter (brand)	Camfil Farr or equal						
14	Diff. Press. Gauge	Dwyer or equal						
15	Ducting materials	BLS 1,2 mm with Armaflex insulated or PU						
16	Diffuser	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 304	Swirl type, SS 304	Swirl type, SS 304	
17	Outlet duct (grill)	Perforated SS 316	Perforated SS 316	Perforated SS 316	Perforated SS 304	Perforated SS 304	Perforated SS 304	
18	Documentation	IQ/OQ, manual book						
19	Guarantee	Min. 1 year						

Looping System

Requirements Specification

No	Parameter	Requirements			
		Elbow	T-valve	Ferrule	Support pipe
1	Material	316L SS			304 SS
2	Type	sanitary clamped	sanitary diaphragm	-	-
3	Inner surface	Electropolish $RA \leq 0.4 \mu m$			-
4	Weld	Orbital with full argon, borroscope 20%			-
5	Documentation	IQ, OQ, supporting documents			

Remarks :

Supporting documents :

Certificate of material

Certificate of orbital welding machine, certificate of operator for orbital welding

Sample coupon and print out of orbital welding

Borroscope report, pressure test report, sloping check report, passivation report

Drawing

Design Qualification (D2)

Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau mesin/ peralatan atau bangunan yang **AKAN** diinstalasi atau dibangun (rancang bangun) sesuai dengan ketentuan atau spesifikasi yang diatur dalam ketentuan CPOB yang berlaku.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **sesuai dengan persyaratan CPOB yang berlaku (GMP compliance)**
- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **memperhatikan aspek-aspek keamanan dan kemudahan operasional (HAZOPs – Hazard and Operation Studies)**
- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **telah dilengkapi dengan modul desain, gambar teknis, dan spesifikasi produk secara lengkap**
- Khusus untuk bangunan industri farmasi, rancang bangun/Rencana Induk Pembangunan/Perbaikan (R.I.P.) telah mendapat persetujuan dari Badan POM

Design Qualification (DQ)

- ✓ Spesifikasi Kebutuhan Pemakai (SKP)/
User Requirement Specification (URS)



- ✓ Persyaratan CPOB
- ✓ HAZOPs

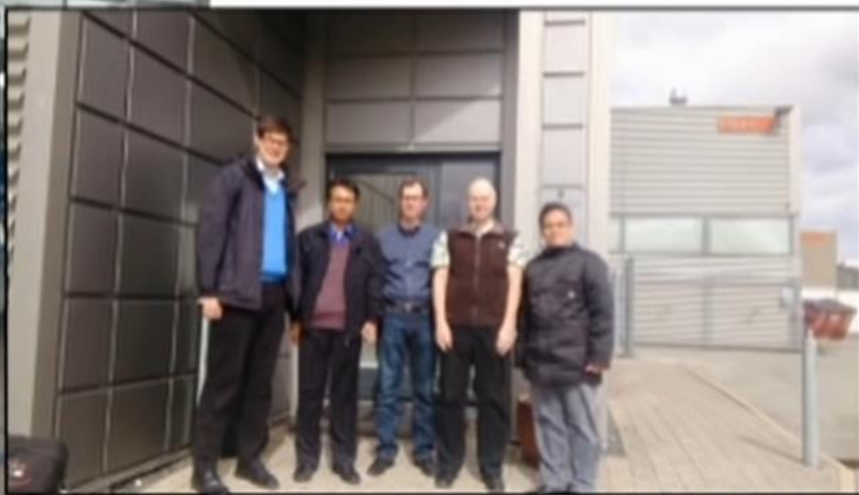
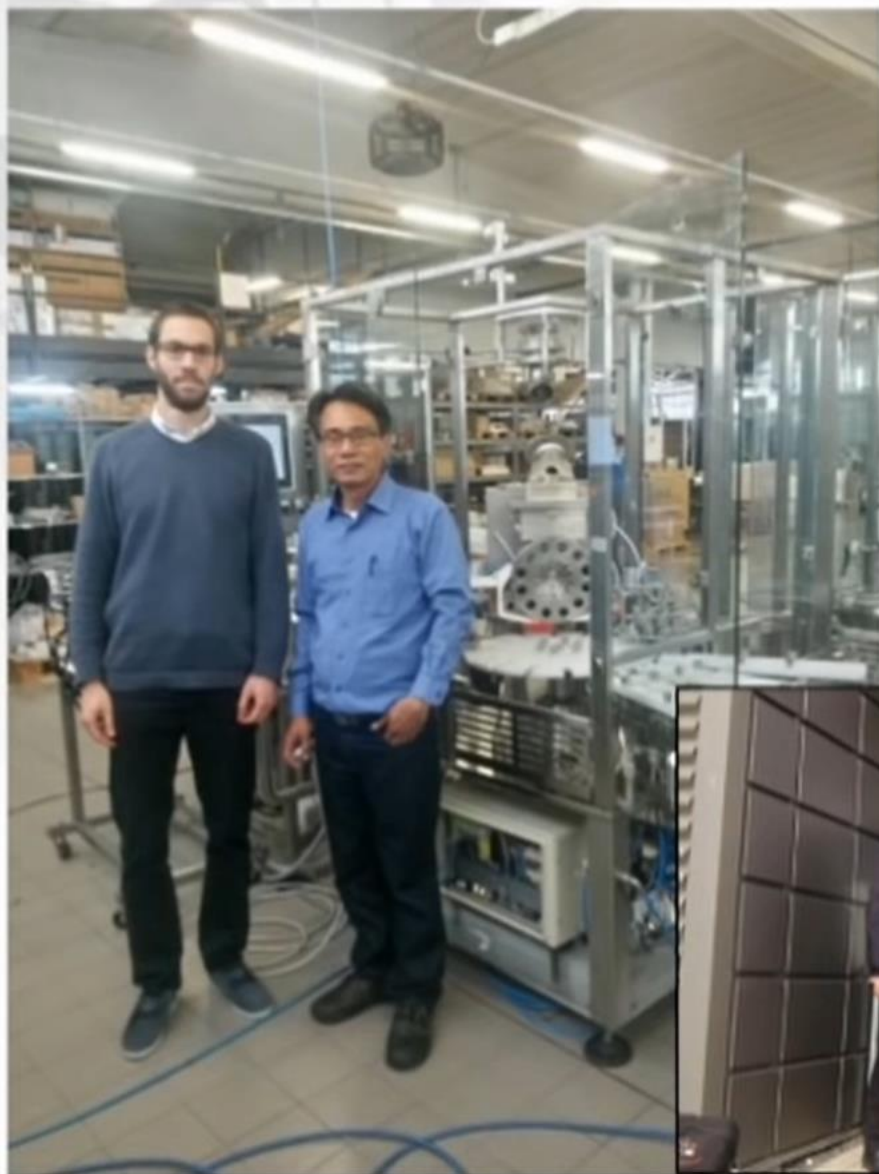


- ✓ Kebutuhan Operasional
- ✓ Pemahaman Pelaksana



- ✓ R.I.P.
- ✓ Gambar Teknis, Rencana Desain
- ✓ Spesifikasi Produk, Studi Klasifikasi Area

Factory Acceptance Test (FAT)



Installation Qualification (IQ)

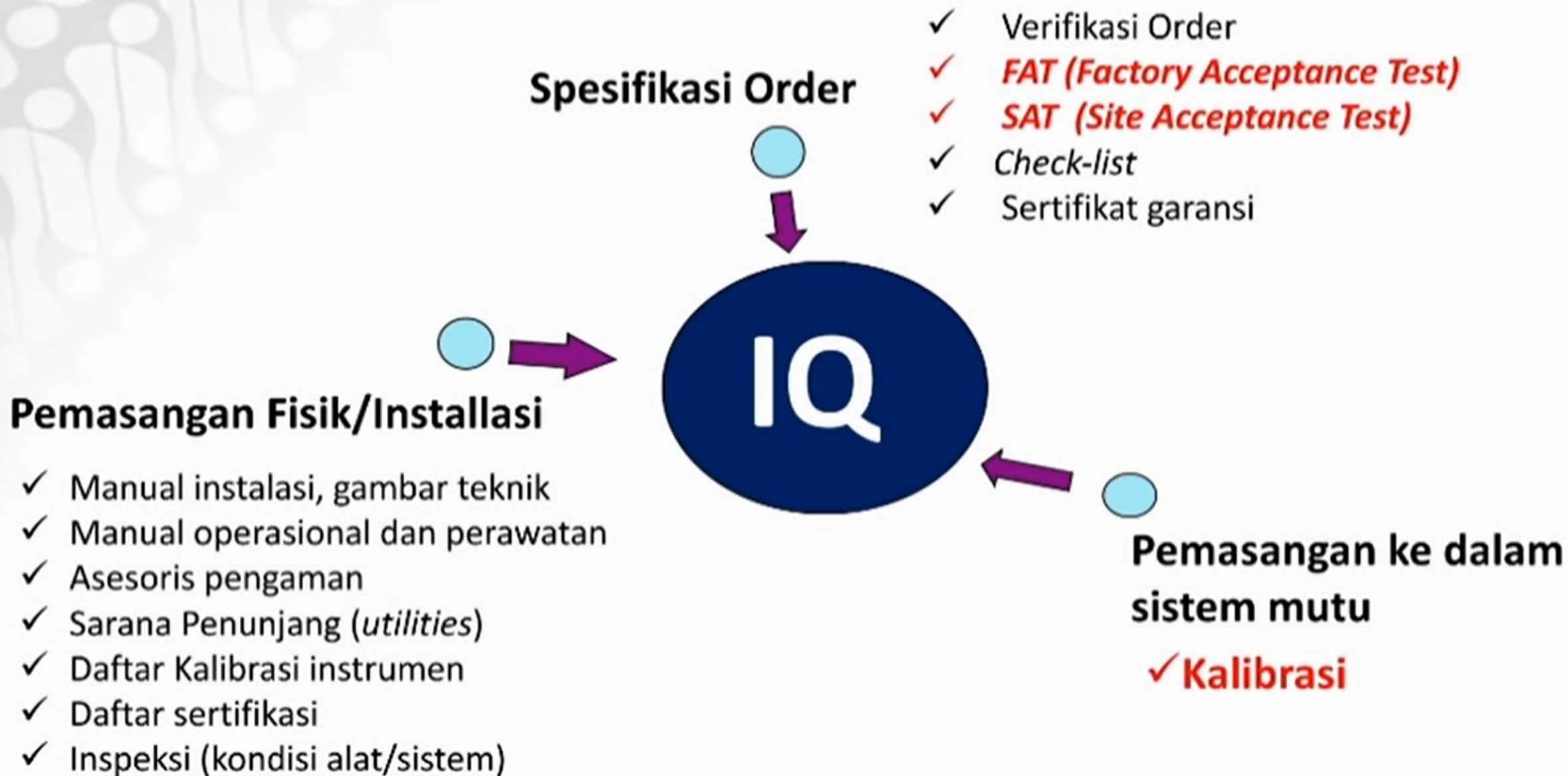
Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa **sistem atau peralatan yang diinstalasi sesuai dengan spesifikasi** yang tertera pada dokumen pembelian, manual alat ybs dan pemasangannya dilakukan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan **telah dipasang sesuai rencana desain** yang telah ditentukan (*GMP compliance*)
- Memastikan bahwa **bahan dan konstruksi peralatan telah sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan** (jenis baja anti karat, kemudahan pembersihan, dll)
- Memastikan **ketersediaan perlengkapan pengawasan** (alat kontrol) dan **pemantauan** (monitor) sesuai dengan penggunaannya.
- Memastikan sistem atau peralatan **aman dioperasikan** serta **tersedia sistem atau peralatan pengaman** yang sesuai
- Memastikan bahwa **sistem penunjang**, misalnya listrik, air, udara, dll telah **tersedia dalam kualitas dan kuantitas yang memadai** sesuai dengan penggunaannya
- Memastikan bahwa **kondisi instalasi dan sistem penunjang** telah **tersedia dan terpasang dengan benar**

Installation Qualification (IQ)



Kalibrasi



Kalibrasi

Kalibrasi merupakan serangkaian kegiatan dalam kondisi yang telah ditentukan, yang menetapkan hubungan antara lain yang ditunjuk oleh alat ukur atau sistem pengukur, atau nilai yang ditampilkan oleh suatu ukuran bahan dengan nilai suatu rujukan standar. Batasan hasil harus telah ditetapkan sebelumnya.

Beda Kalibrasi vs Kualifikasi

KALIBRASI = MEMBANDINGKAN,
KUALIFIKASI = MEMBUKTIKAN

Kalibrasi merupakan BAGIAN dari Kualifikasi

Operational Qualification (O2)

Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang telah diinstalasi **bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang** diinginkan.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan bekerja sesuai rencana desain dan spesifikasi
- Memastikan bahwa kapasitas mesin atau peralatan secara actual dan operasional telah sesuai dengan rencana design yang telah ditentukan
- Memastikan bahwa parameter operasi yang berdampak terhadap kualitas produk akhir telah bekerja sesuai dengan rancangan design yang telah ditentukan
- Memastikan bahwa langkah operasi (urutan tata cara kerja) berdasarkan petunjuk operasional, telah sesuai dengan waktu dan peristiwa dalam operasi secara berurutan
- Pada umumnya pelaksanaan dilakukan dengan Placebo



Operational Qualification (O2)



Performance Qualification (PQ)

Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa **sistem atau peralatan** yang telah diinstalasi **bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan** dengan cara menjalankan sistem sesuai dengan tujuan penggunaan.

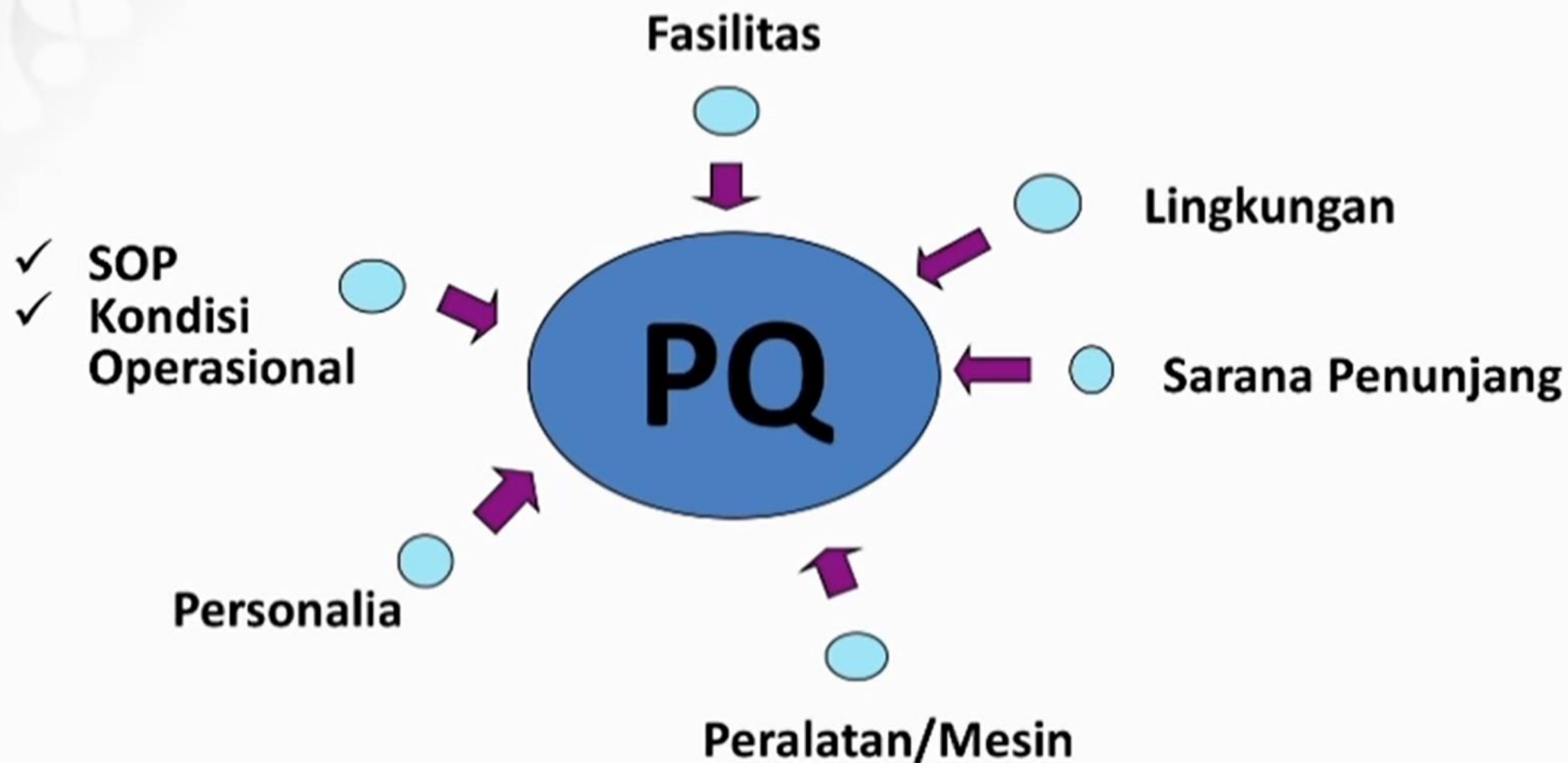
Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang digunakan bekerja sesuai dengan yang diharapkan dan spesifikasi yang telah ditetapkan
- Pelaksanaan dilakukan dengan menggunakan produk (obat) dan pada kondisi produksi normal
- Dilakukan 3 kali secara berurutan

PQ Checks :

- Kesiambungan operasi dan fungsinya
 - Dapat diulang kembali (*repeatability*)
 - Memastikan dalam **kondisi yang sama**, mutu produk dan spesifikasi obat jadi terwujud
- (PQ = Validasi Proses Produksi → Perubahan alat baru)

Performance Qualification (P2)





Validasi Metode Analisa

Validasi Metode Analisa

Tujuan:

- Untuk **membuktikan** bahwa semua Metoda Analisa yang digunakan dalam **pengujian** maupun **pengawasan mutu**, senantiasa mencapai hasil yang diinginkan secara konsisten (terus-menerus)

Cakupan (Ruang Lingkup) :

- Dilakukan untuk semua Metoda Analisa yang digunakan untuk pengawasan kegiatan produksi
- Dilakukan dengan semua peralatan yang telah dikalibrasi dan di-Uji Kesesuaian Sistemnya (Alat & Sistem sudah dikualifikasi)
- Menggunakan bahan Baku Pembanding yang sudah dibakukan dan disimpan ditempat yang sesuai

Validasi Metode Analisa

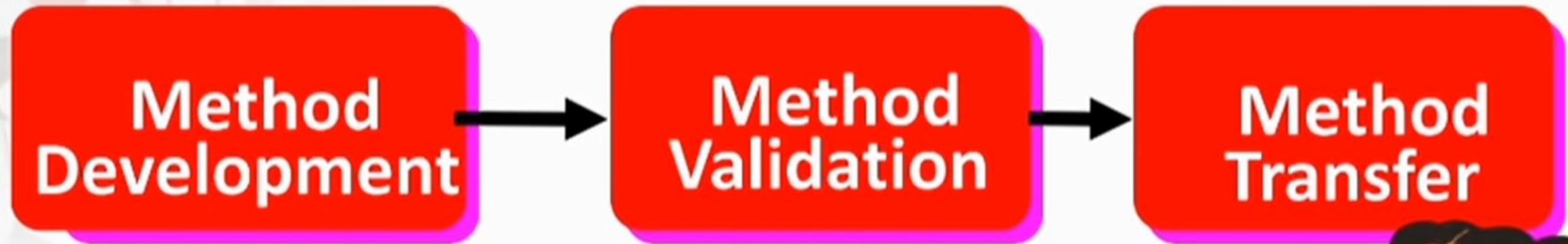
Jenis Metode Analisis yang harus divalidasi

Validasi metode analisis umumnya dilakukan terhadap 4 jenis :

1. uji identifikasi;
2. uji kuantitatif kandungan impuritas (*impurity*);
3. uji batas impuritas; dan
4. uji kuantitatif zat aktif dalam sampel bahan aktif obat atau obat atau komponen tertentu dalam obat.

Metode analisis lain, seperti **uji disolusi untuk obat** atau **penentuan ukuran partikel untuk bahan aktif obat**, hendaklah juga divalidasi.

Validasi Metode Analisa



**“Menguji cara kita menguji
dengan menguji parameter uji”**



Verifikasi dan Validasi Metode Analisa

- Untuk Metode Analisa **Adopsi** (prosedur sudah ada dari dokumen resmi, misalnya FI, USP, BP, NF, dll), parameter yang diuji hanya **Akurasi & Presisi → VERIFIKASI**
- Untuk Metode Analisa **Modifikasi atau eksplorasi** (Prosedur belum ada), semua parameter harus diuji (validasi), yaitu : **Spesifitas/Selektifitas, Linearitas, Akurasi, Presisi, Limit of Detection, Limit of Quantitation, dan Robustness → VALIDASI**

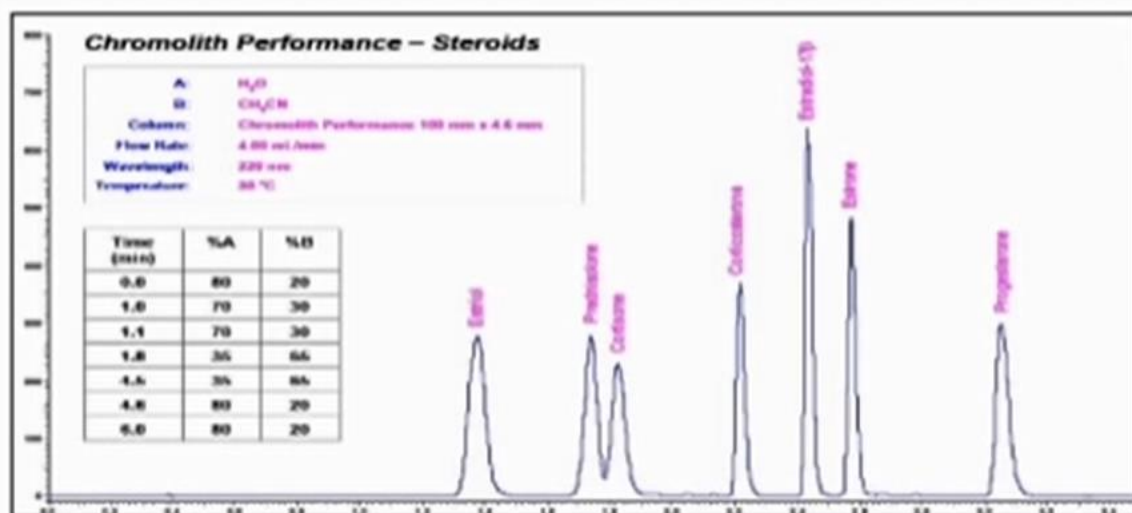
Parameter Validasi Metode Analisa

Parameter Validasi	Identifikasi	Pengujian Impuritas		Penetapan kadar
		Kuantifikasi	Batas	
Akurasi	-	+	-	+
Presisi				
- Reapitibility	-	+	-	+
- Intermediate Prec.	-	+	-	+
Spesifitas	+	+	+	+
Limit Deteksi	-	-	+	-
Limit Kuantifikasi	-	+	-	-
Linearitas	-	+	-	+
Rentang	-	+	-	+

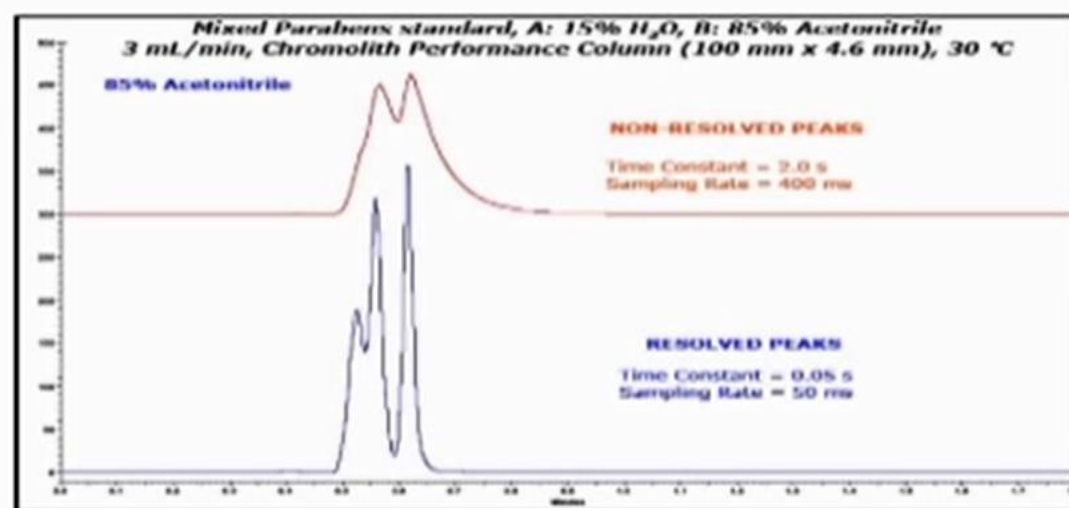
Parameter Validasi Metode Analisa

1. Spesifitas/Selektifitas

- Kemampuan suatu metode analisa untuk membedakan senyawa yang diuji dengan derivat/metabolitnya
- Digunakan placebo dan zat yang memiliki struktur yang mirip (related substance)
- Misal HPLC → peak harus terpisah sempurna (R_s 1,2 – 1,5)
- Untuk Spektrofotometer → jarak antar 2 puncak, min. 10 nm



Metode Analisa yg SELEKTIF

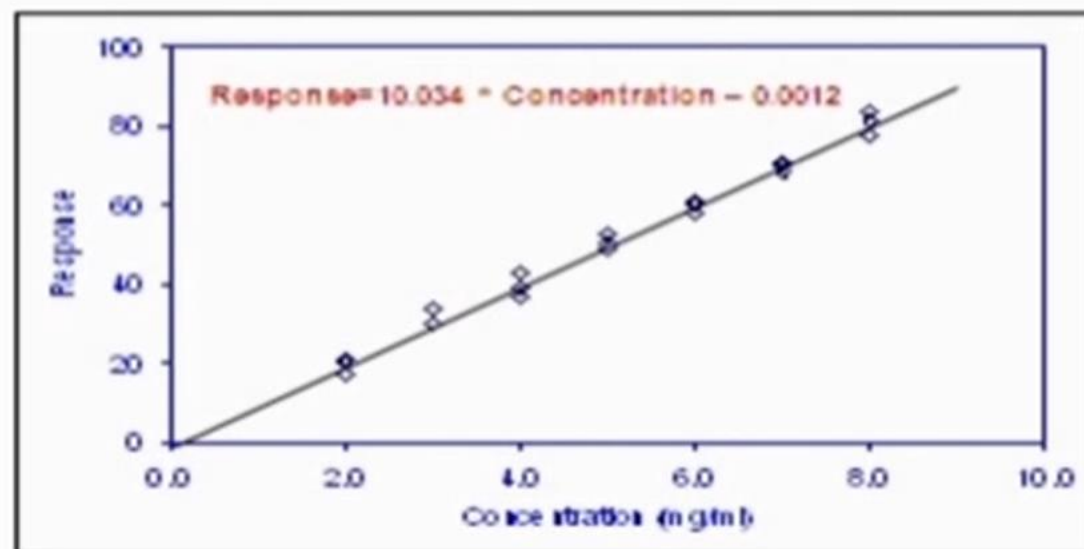
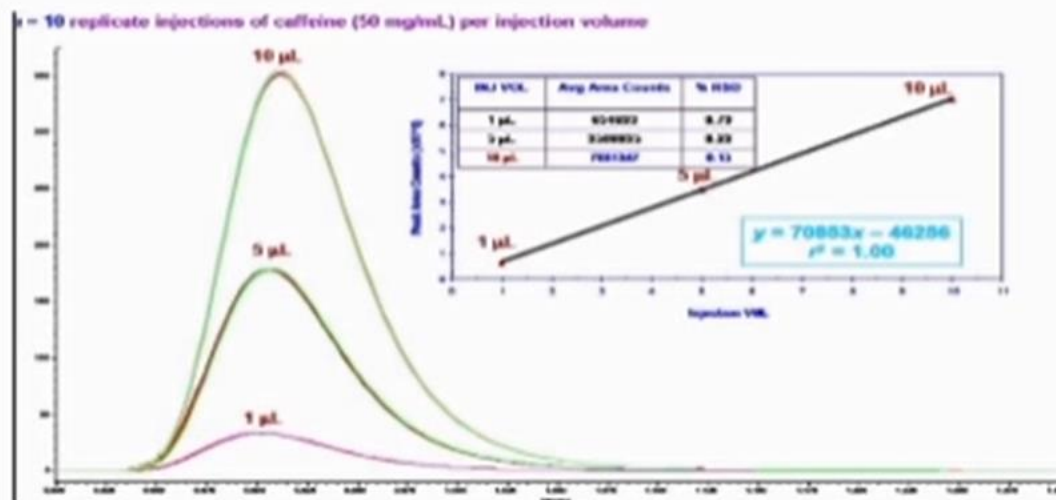


Metode Analisa yg TIDAK SELEKTIF

Parameter Validasi Metode Analisa

2. Linearitas (linearity) dan Rentang (Range)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk menunjukkan hubungan secara langsung atau proporsional antara respons detektor dengan perubahan konsentrasi analit
- Diuji melalui Statistik : *Linear Regression* ($y = mx + b$) & *Koefisien korelasi* ($r^2 \geq 0,98$)
- Biasanya digunakan minimum 5 sample



Parameter Validasi Metode Analisa

3. Akurasi (Accuracy)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk memperoleh nilai yang sebenarnya (ketepatan pengukuran)
- Akurasi dinyatakan sebagai prosentase (%) perolehan kembali (*recovery*).
- Pengujian :
 - Menggunakan Placebo
 - Metode Spike (addisi)
 - Membandingkan Metode Analisa dengan metode yg sudah tervalidasi (diakui validitasnya)
- $\text{Recovery} = \text{kadar terukur} / \text{kadar sebenarnya} \times 100 \%$
- Syarat Recovery = 98 – 102%

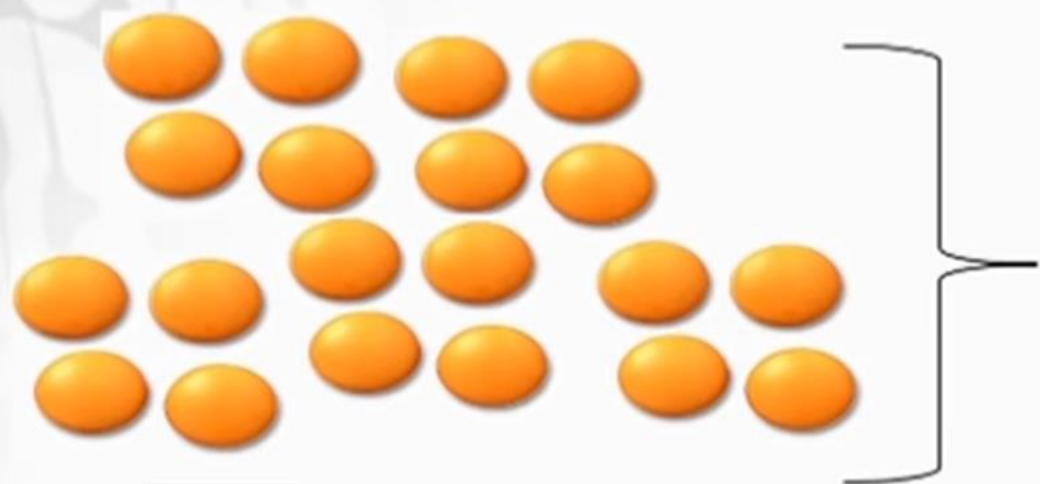
Parameter Validasi Metode Analisa

Menggunakan Metode Placebo

Bahan	Per batch		untuk setiap 100 gram placebo	Jumlah yang ditimbang
	kg	%		
Lactosa 200 mesh	79	49,298	49,298	131,67
Com starch	67,1	41,872	41,872	111,83
Mucilago amyli				
Com starch	4,02	2,509	2,509	6,70
Nipagin	0,16	0,100	0,100	0,27
Nipasol	0,012	0,007	0,007	0,02
Sodium benzoat	0,264	0,165	0,165	0,44
Eurc. Sunset Yellow Cl. 15985	0,264	0,165	0,165	0,44
Microcel PH 101	4,58	2,858	2,858	7,63
Talkum	2,93	1,828	1,828	4,88
Magnesium stearat	1,47	0,917	0,917	2,45
Total	160,25	100,000	100	267,08

Parameter Validasi Metode Analisa

Menggunakan Metode Spike (misal : Tablet PCT 500 mg)

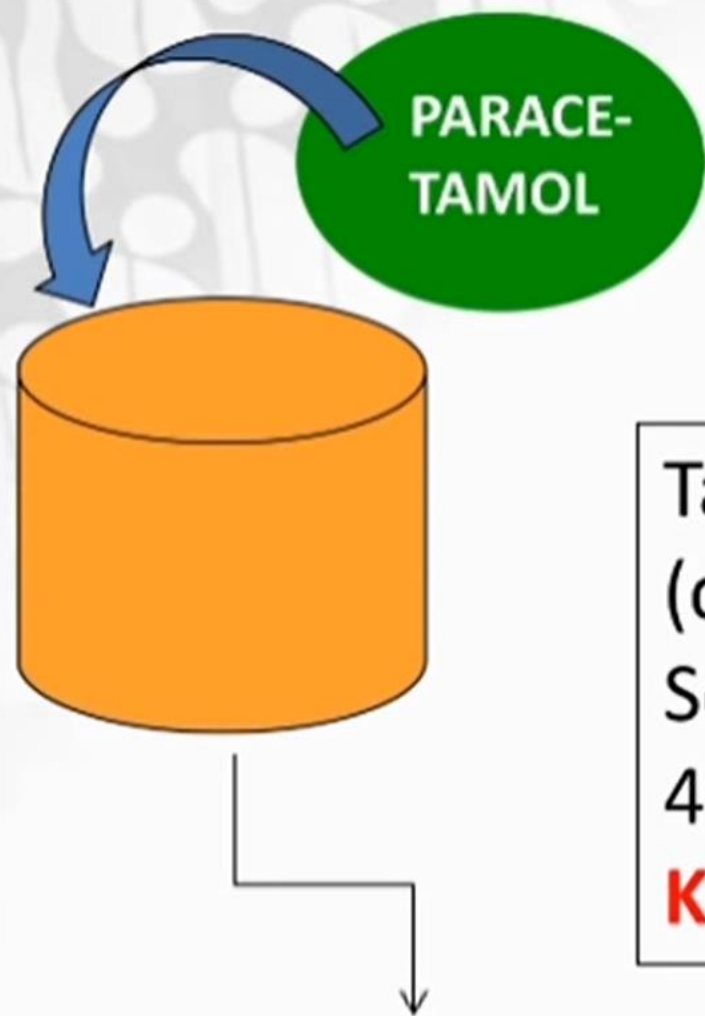


- Timbang 20 Sampel, Hitung rata-rata dan RSD
Mis. : $650 \text{ mg} \pm 0,5\%$
- Gerus dan campur rata



- Uji dengan metode yg di-validasi, min. 6x
Hitung kadar rata-rata dan RSD* Mis. $98 \pm 0,6\%$
Jadi, dalam 650 mg sampel terdapat :
 $98/100 \times 500 \text{ mg} = 490 \text{ mg PCT}$

*Syarat RSD max 2%



PARACE-
TAMOL

Timbang saksama ± 650 mg sampel (setara dengan bobot 1 tablet)

Tambahkan ('*spike*') sejumlah PCT, misal 50,5 mg (ditimbang)

Sehingga sekarang terdapat :

$490 + 50,5 = 540,5$ mg PCT atau 108,1 % $\rightarrow$

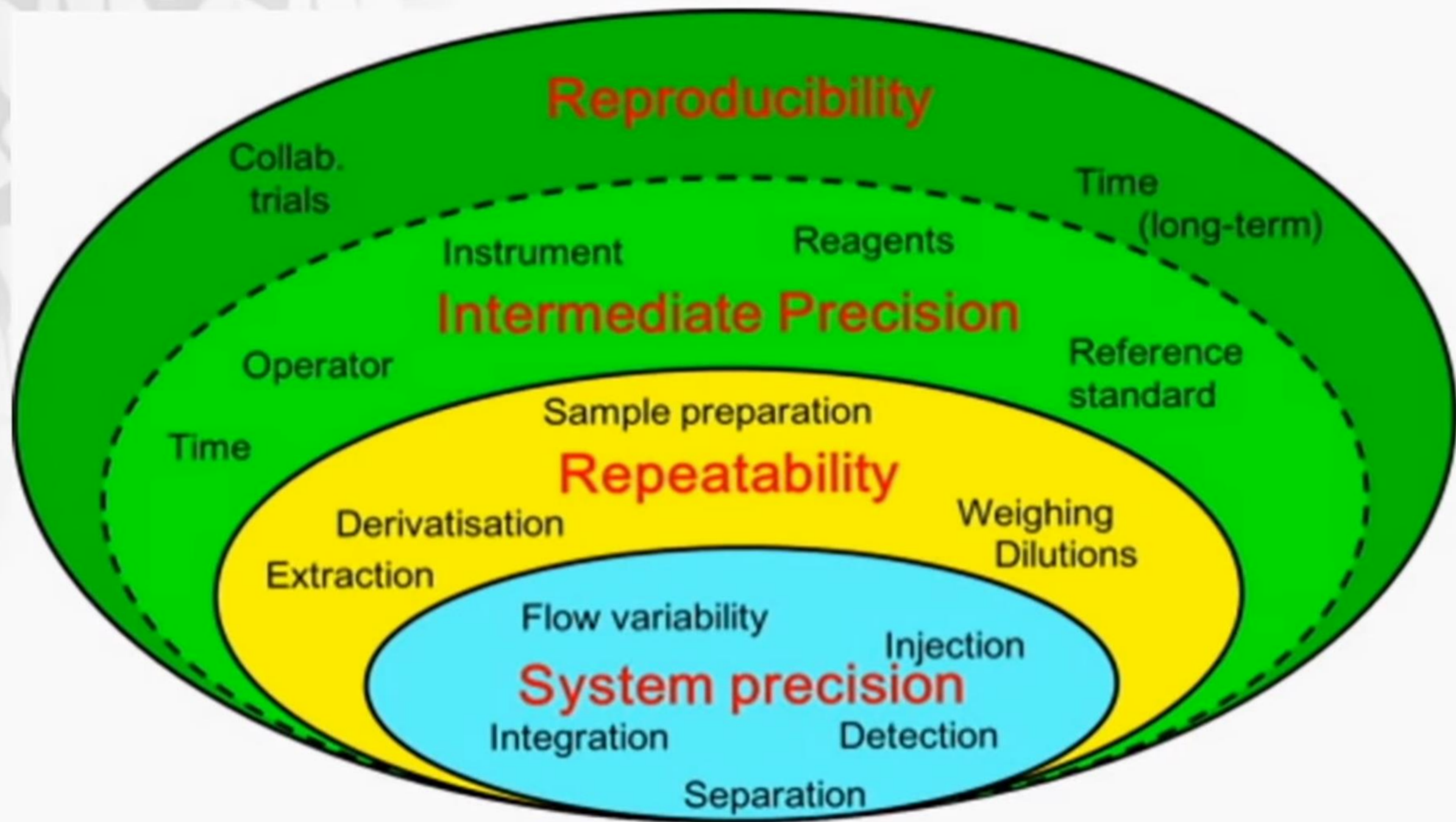
KADAR SEBENARNYA

Uji dengan Metode Analisa yg diuji $\rightarrow$ **KADAR TERUKUR**

Parameter Validasi Metode Analisa

4. Presisi/ketelitian (Precision)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk menunjukkan Kedekatan dari suatu seri pengukuran yang diperoleh dari sampel yang homogen
- Pengujian :
 - *Repeatibility* (Keberulangan)
 - *Inter-Precision* (Presisi Antara)
 - *Reproducibility* (Reprodusibilitas)
- Presisi dinyatakan dengan % RSD, uji t (student test) atau Anava
- Syarat : $RSD \leq 2,0 \%$, atau $t_{hitung} < t_{tabel}$, atau $F_{hitung} < F_{tabel}$



Parameter Validasi Metode Analisa

5. Limit of Detection (LOD)

- Lowest amount of analyte in a sample that can be detected but not necessarily quantitated

$$DL = \frac{3.3 SD}{S}$$

DL = Batas Deteksi

SD = simpangan baku respon/residual

S = Kemiringan (slope) kurva kalibrasi
(**b** pada $y = bx + a$)

6. Limit of Quantitation (LOQ)

- Lowest amount of analyte in a sample that can be quantitated with suitable accuracy and precision

$$LOQ = \frac{10 SD}{S}$$

LOQ = Batas Deteksi

SD = simpangan baku respon/residual

S = Kemiringan (slope) kurva (**b** pada $y = bx + a$)

- ✓ Lakukan pengukuran blank sampel 10 kali dan tetapkan standard deviasi.



0.042119
0.094799
0.060727
0.03914
0.040518
0.167555
0.195755
0.149793
0.160526
0.169883



$$SD = 0.0567$$

S = Kemiringan (slope)
kurva kalibrasi

Parameter Validasi Metode Analisa

7. Robustness (ketegaran)

- Merupakan kapasitas suatu metode analisa untuk tidak terpengaruh oleh variasi kecil dalam parameter metode (*Capacity to remain unaffected by small variations in method parameters*)

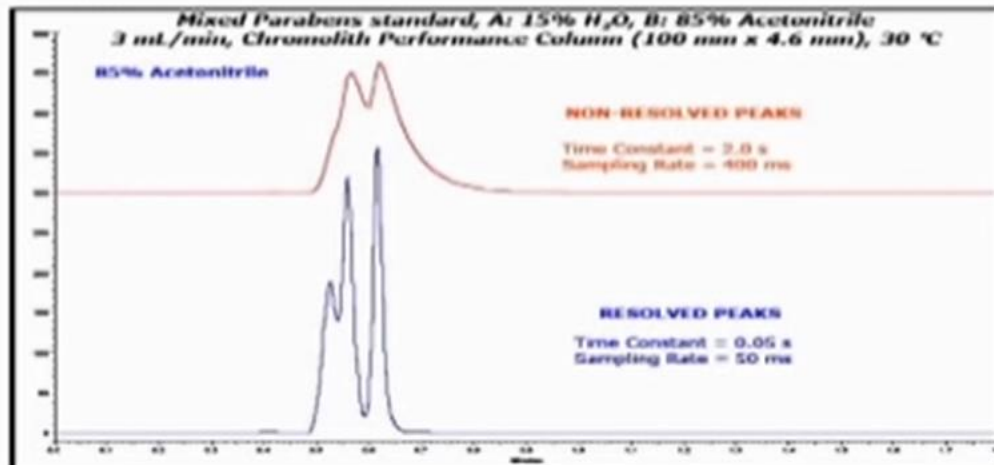
Contoh Robustness HPLC :

pH fase gerak, jumlah pelarut organik yg dimodifikasi, konsentrasi buffer (garam), konsentrasi additive, flow rate, suhu kolom, dll



Pembuatan Cuplikan Baku

- Dibuat oleh 2 (dua) orang Analis yang **cakap**, pada hari yang berbeda sebanyak 6 sampel terdiri dari 3 dosis, sebagai berikut :
 - Dosis 1 : 100 % - {(1,5 s/d 3) x (100% - syarat minimum monografi)}, dibuat 2 sampel
 - Dosis 2 : 100 % klaim label, dibuat 2 sampel
 - Dosis 3 : 100 % + {(1,5 s/d 3) x (syarat maximum monografi – 100%)}, dibuat 2 sampel
- Tiap sampel diuji triplo (3 replikasi), dihitung rata-rata dan RSD.
- Hasil yang diperoleh, kemudian ditabulasikan



Intepretasi Hasil Analisa

- Hitung Rata-rata % hasil uji (*Mean, x*)
- Hitung Simpangan Baku Relatif (*Relatif Standard Deviation/SD*)
- Analisa hasil dengan **uji ANAVA (t- test)** → Dibandingkan antar dosis maupun antar analis



Kriteria Keberterimaan

Metode Analisa dinyatakan memenuhi syarat (valid), jika :

- Seluruh parameter uji (Spesifitas/selektifitas, Linearitas, Akurasi, Presisi, LOD, LOQ dan Robustness) memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.
- Tidak ada perbedaan bermakna antar analisis atau antar dosis yang diuji atau antar analisis ($t_{uji} < t_{tabel}$).

