



PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 10 TAHUN 2025
TENTANG
PEDOMAN VERIFIKASI METODE ANALISIS OBAT DAN BAHAN OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk memastikan obat dan bahan obat telah sesuai dengan standar dan/atau persyaratan mutu, perlu dilakukan pengujian di laboratorium menggunakan metode analisis sesuai dengan tujuan penggunaannya;
- b. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan menyelenggarakan fungsi pelaksanaan pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat;
- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 611) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 3 Tahun 2025 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 39);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN VERIFIKASI METODE ANALISIS OBAT DAN BAHAN OBAT.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Bahan Obat adalah bahan yang berkhasiat atau tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan Obat dengan standar dan mutu sebagai bahan farmasi.
3. Metode Analisis adalah suatu prosedur yang digunakan untuk menentukan identitas, kemurnian, sifat fisika, dan potensi dari suatu Obat dan Bahan Obat.
4. Petugas adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang diberi tugas melakukan pengawasan Obat dan/atau Bahan Obat.
5. Pelaku Usaha adalah setiap orang perseorangan atau badan usaha, baik yang berbentuk badan hukum maupun bukan badan hukum, yang didirikan dan berkedudukan atau melakukan kegiatan dalam wilayah hukum Negara Republik Indonesia, baik sendiri maupun bersama-sama menyelenggarakan kegiatan usaha dalam bidang Obat dan/atau Bahan Obat.

Pasal 2

- (1) Pedoman verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat menjadi acuan bagi:
 - a. Pelaku Usaha dan Petugas dalam melakukan verifikasi Metode Analisis yang digunakan dalam kegiatan pengujian Obat dan Bahan Obat di laboratorium; dan
 - b. Petugas dalam melakukan evaluasi hasil verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat yang dilakukan oleh Pelaku Usaha.

- (2) Pedoman verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. kategori Metode Analisis;
 - b. verifikasi Metode Analisis; dan
 - c. karakteristik kinerja verifikasi Metode Analisis.
- (3) Pedoman verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

Verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 disampaikan kepada Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagai pemenuhan dokumen registrasi Obat dan menjadi bagian penerapan standar cara pembuatan obat yang baik.

Pasal 4

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.



Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 23 April 2025

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

☐

TARUNA IKRAR

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal ☐

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM REPUBLIK INDONESIA,

☐

DHAHANA PUTRA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2025 NOMOR ☐

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 10 TAHUN 2025
TENTANG
PEDOMAN VERIFIKASI METODE ANALISIS OBAT DAN
BAHAN OBAT

PEDOMAN VERIFIKASI METODE ANALISIS OBAT DAN BAHAN OBAT

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obat dan Bahan Obat harus dilakukan pengujian berkenaan dengan mutu di laboratorium. Pengujian mutu Obat dan Bahan Obat memerlukan Metode Analisis yang telah divalidasi atau diverifikasi. Metode Analisis menyediakan informasi secara lengkap mencakup ruang lingkup pengujian, peralatan dan instrumen yang digunakan, parameter operasional, reagen, standar, penyiapan larutan uji dan larutan baku, prosedur, kriteria keberterimaan, uji kesesuaian sistem, perhitungan, dan pelaporan data.

Sebelum digunakan pertama kali untuk pengujian sampel, Metode Analisis harus divalidasi atau diverifikasi. Hal ini sesuai dengan Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik yang menyatakan bahwa Metode Analisis seharusnya divalidasi, kecuali metode yang digunakan tersebut terdapat dalam farmakope yang relevan atau rujukan standar lain yang diakui. Meskipun demikian, kesesuaian semua metode pengujian yang digunakan seharusnya diverifikasi pada kondisi aktual penggunaan dan didokumentasikan.

Secara umum, terdapat dua jenis Metode Analisis, yaitu Metode Analisis baku dan Metode Analisis tidak baku. Metode Analisis baku meliputi metode farmakope (Farmakope Indonesia dan farmakope lain), metode resmi yang diakui sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan, dan metode resmi yang digunakan secara internasional. Sedangkan, Metode Analisis tidak baku terdiri dari metode pengembangan mandiri laboratorium (*inhouse method*), metode jurnal, metode baku yang dimodifikasi di luar batas rentang modifikasi (*adjustment*) yang diperbolehkan, dan metode baku yang digunakan di luar ruang lingkup. Metode Analisis tidak baku harus divalidasi sebelum digunakan untuk membuktikan karakteristik kinerja Metode Analisis telah memenuhi persyaratan sehingga metode dapat digunakan sesuai tujuan penggunaannya. Sedangkan, Metode Analisis baku dalam pengembangannya telah melalui tahap uji kolaborasi antar laboratorium sehingga Pelaku Usaha dan Petugas cukup melakukan verifikasi Metode Analisis ketika metode tersebut pertama kali digunakan di laboratorium.

Verifikasi Metode Analisis merupakan kegiatan di laboratorium yang didokumentasikan untuk membuktikan bahwa laboratorium mampu menggunakan Metode Analisis baku sesuai dengan tujuan penggunaannya pada kondisi aktual di laboratorium. Dalam pengujian mutu Obat dan Bahan Obat, verifikasi Metode Analisis merupakan persyaratan penting yang harus dipastikan telah dilakukan dengan memadai. Selain itu, laporan verifikasi Metode Analisis untuk Obat dan Bahan Obat merupakan salah satu dokumen teknis yang harus diserahkan oleh pendaftar pada saat pengajuan izin edar Obat.

Ketentuan mengenai verifikasi Metode Analisis telah terdapat di Farmakope Indonesia (FI) edisi VI pada Lampiran Verifikasi Prosedur dalam Farmakope <1382>, namun belum memuat secara rinci terkait karakteristik kinerja analitik dan kriteria keberterimaan untuk setiap kategori Metode Analisis. Sejalan dengan hal tersebut, dibutuhkan suatu pedoman yang dapat digunakan sebagai rujukan bagi laboratorium yang menggunakan Metode Analisis baku dalam melakukan verifikasi Metode Analisis yang sesuai pada Obat dan Bahan Obat.

B. Maksud dan Tujuan

Pedoman ini dimaksudkan untuk melengkapi Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur kriteria dan tata laksana registrasi Obat, dan farmakope. Pedoman Verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat bertujuan untuk memberikan panduan yang memuat persyaratan minimum yang harus dipenuhi oleh:

- a. Pelaku Usaha dan Petugas dalam melakukan verifikasi Metode Analisis yang digunakan untuk kegiatan pengujian Obat dan Bahan Obat di laboratorium; dan
- b. Petugas dalam melakukan evaluasi hasil verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat yang dilakukan oleh Pelaku Usaha.

C. Ruang Lingkup

Pedoman ini memuat ketentuan mengenai kategori Metode Analisis, verifikasi Metode Analisis, dan karakteristik kinerja verifikasi Metode Analisis beserta kriteria keberterimaannya untuk Obat dan Bahan Obat. Khusus untuk produk biologi, karena memiliki sifat yang kompleks, dalam beberapa kasus, verifikasi Metode Analisis dapat menggunakan pendekatan yang berbeda dengan pedoman ini. Pedoman ini tidak mencakup rekomendasi spesifik mengenai pelaksanaan verifikasi Metode Analisis untuk uji imunokimia produk biologi dan verifikasi Metode Analisis mikrobiologi Obat dan Bahan Obat.

BAB II KATEGORI METODE ANALISIS

Persyaratan pengujian farmakope beragam, mulai dari penetapan analisis tingkat kepastian tinggi sampai evaluasi terhadap karakteristik. Setiap prosedur analisis yang berbeda memerlukan skema verifikasi yang berbeda. Bagian ini hanya mencakup kategori pengujian secara umum yang mempersyaratkan data verifikasi. Kategori Metode Analisis adalah sebagai berikut:

1. Kategori 1

Prosedur analisis untuk penetapan kadar komponen utama (termasuk pengawet) dalam sediaan Obat, termasuk uji keseragaman kandungan pada sediaan Obat, dan prosedur analisis untuk penetapan kadar Bahan Obat.

Sebagai contoh:

- uji penetapan kadar larutan sorbitol menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) di Suplemen II FI edisi VI
- uji keseragaman kandungan tablet klopido­grel menggunakan metode Spektrofotometri Ultraviolet di FI edisi VI

2. Kategori 2

Prosedur analisis untuk penetapan cemaran dalam Bahan Obat atau senyawa hasil degradasi dalam sediaan Obat, yang dapat berasal dari sintesis bahan awal, produksi sediaan, degradasi selama penyimpanan atau proses produksi.

Prosedur analisis cemaran terdiri dari uji kuantitatif dan uji batas, termasuk pengujian cemaran yang dipersyaratkan dalam pengujian identifikasi.

a. Kategori 2a (Uji Kuantitatif Cemaran)

Uji kuantitatif cemaran adalah penetapan cemaran dalam Bahan Obat atau senyawa hasil degradasi dalam sediaan Obat secara kuantitatif dengan menghitung kadar cemaran.

Sebagai contoh:

- uji cemaran etilen glikol (EG) dan dietilen glikol (DEG) pada sediaan sirup di Suplemen II FI edisi VI
- uji batas 4-aminofenol dalam sediaan mengandung parasetamol pada Lampiran <310> di FI edisi VI
- pengujian kuantitatif (prosedur C) sisa pelarut kelas 1 di Lampiran <467> *Residual Solvents* pada USP 2024
- pengujian kuantitatif (prosedur C) sisa pelarut kelas 2 yang melampaui batas perhitungan teoritis *Permitted Daily Exposure* (PDE) dan uji batas di Lampiran <467> *Residual Solvents* pada USP 2024

b. Kategori 2b (Uji Batas Cemaran)

Uji batas cemaran adalah penetapan secara kuantitatif cemaran dalam Bahan Obat atau senyawa hasil degradasi dalam sediaan Obat untuk menentukan kadar cemaran berada di atas atau di bawah nilai tertentu:

- tanpa baku pembandingan cemaran
Contoh: uji cemaran organik betahistin hidroklorida di FI edisi VI
- baku pembandingan cemaran hanya digunakan untuk identifikasi/uji kesesuaian sistem
Contoh: uji cemaran organik tablet lepas tunda pantoprazol natrium di Suplemen I FI edisi VI
- dengan baku pembandingan cemaran dalam konsentrasi tertentu yang digunakan sebagai batas persyaratan cemaran

Contoh: uji cemaran EG DEG pada bahan baku propilen glikol di Suplemen II FI edisi VI, *Limit test when solvents Likely To Be Present/LTBP are known*) di Lampiran <467> *Residual Solvents* pada USP tahun 2024

3. Kategori 3

Prosedur analisis untuk penetapan karakteristik kinerja sediaan Obat (misalnya disolusi, pelepasan Obat). Sebagai contoh:

- penetapan zat terlarut hasil uji disolusi kapsul tramadol hidroklorida menggunakan metode Spektrofotometri Ultraviolet di Suplemen I FI edisi VI
- penetapan zat terlarut hasil uji disolusi tablet zolpidem menggunakan metode KCKT di Suplemen I FI edisi VI

4. Kategori 4

Prosedur analisis untuk memastikan identitas suatu analit dalam sampel (uji identifikasi). Pengujian dilakukan dengan membandingkan suatu sifat dari sampel dengan baku pembanding yang sesuai (misalnya, spektrum, profil kromatogram, reaksi kimia, dan lain-lain). Untuk pengujian identifikasi pada monografi yang mempersyaratkan uji cemaran baik kuantitatif/batas, maka pengujian cemaran termasuk ke dalam *Kategori 2*, sedangkan identifikasi analit termasuk ke dalam *Kategori 4*.

Sebagai contoh:

- uji identifikasi misoprostol menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT)
- uji identifikasi tablet misoprostol menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) di Suplemen I FI edisi VI

BAB III VERIFIKASI METODE ANALISIS

A. Persyaratan Verifikasi Metode Analisis

Kesesuaian Metode Analisis baku harus diverifikasi pada kondisi penggunaan aktual. Persyaratan verifikasi Metode Analisis sebaiknya didasarkan pada penilaian terhadap kompleksitas prosedur dan bahan yang akan diuji. Tingkat dan sejauh mana proses verifikasi dilakukan dapat bergantung pada tingkat pelatihan dan pengalaman pengguna, jenis prosedur dan peralatan serta instrumen terkait, tahap prosedur spesifik, dan bahan yang akan diuji. Karakteristik kinerja analitik yang dipertimbangkan sesuai untuk dilakukan verifikasi, harus dilakukan.

Terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan dalam melakukan verifikasi Metode Analisis, yaitu:

1. Verifikasi Metode Analisis harus dilakukan oleh personel yang terqualifikasi. Personel dipastikan memiliki pengalaman dan pengetahuan, serta telah mengikuti pelatihan secara memadai.
2. Verifikasi seharusnya menilai Metode Analisis baku sesuai untuk Bahan Obat dan/atau sediaan Obat, dengan mempertimbangkan jalur sintesis Bahan Obat dan/atau metode pembuatan sediaan Obat.
3. Verifikasi seharusnya mencakup penilaian unsur-unsur seperti efek matriks terhadap perolehan kembali cemaran dan Bahan Obat dari matriks sediaan Obat, serta kesesuaian kondisi dan kolom kromatografi, kesesuaian respons sinyal detektor, dan lain-lain. Sebagai contoh, penilaian spesifisitas adalah parameter utama dalam memverifikasi bahwa prosedur farmakope sesuai untuk digunakan dalam menguji Bahan Obat dan sediaan Obat. Misalnya, keberterimaan spesifisitas untuk metode kromatografi dapat diverifikasi melalui pemenuhan terhadap persyaratan resolusi dalam kesesuaian sistem (jika tercantum dalam prosedur).
4. Bahan Obat dari produsen yang berbeda dapat memiliki profil cemaran yang berbeda yang tidak termasuk dalam ruang lingkup prosedur uji farmakope. Demikian juga dengan bahan tambahan Obat pada sediaan Obat dapat bervariasi dari berbagai produsen dan dapat berpotensi mengganggu prosedur analisis atau menyebabkan pembentukan cemaran yang tidak tercakup dalam prosedur uji farmakope (validasi Metode Analisis).
5. Sediaan Obat mengandung berbagai bahan tambahan Obat, seperti antioksidan, dapar, atau komponen dari wadah yang dapat mempengaruhi perolehan kembali Bahan Obat dari matriks sediaan. Dalam hal ini, penilaian lebih menyeluruh terhadap efek matriks dapat diperlukan untuk menunjukkan kesesuaian prosedur untuk Bahan Obat atau sediaan Obat tertentu.
6. Karakteristik kinerja analitik lain seperti penilaian batas deteksi atau batas kuantitasi dan presisi untuk pengujian cemaran dapat berguna dalam menunjukkan kesesuaian prosedur farmakope pada kondisi penggunaan aktual.
7. Selama melakukan verifikasi Metode Analisis, personel bertanggung jawab untuk menunjukkan data stabilitas larutan (larutan baku, larutan uji, larutan kesesuaian sistem, dan lain-lain) yang disesuaikan dengan studi yang dilakukan dan kondisi penyimpanan khususnya untuk larutan yang berpotensi tidak stabil selama waktu yang dibutuhkan untuk pengujian.

Informasi untuk menunjukkan bahwa prosedur analisis farmakope sesuai digunakan untuk sediaan Obat atau Bahan Obat harus tercantum dalam protokol verifikasi Metode Analisis. Protokol verifikasi Metode Analisis mencakup, tetapi tidak terbatas pada:

1. metode farmakope yang akan diverifikasi dengan kriteria keberterimaannya; dan
2. rincian metode (kesesuaian reagen, peralatan, komponen/suku cadang, kondisi kromatografi, kolom, jenis detektor, sensitivitas respons sinyal detektor, kesesuaian sistem, penyiapan sampel, stabilitas, dan lain-lain).

Verifikasi Metode Analisis tidak dipersyaratkan untuk prosedur uji farmakope dasar yang dilakukan rutin jika alat sudah terkalibrasi dan personel sudah terlatih. Verifikasi dapat diperlukan pada pengujian bahan untuk pertama kali dengan penanganan sampel atau penyiapan larutan yang berbeda dan indikasi bahwa prosedur farmakope tersebut tidak sesuai dengan bahan yang diuji. Beberapa contoh prosedur uji farmakope dasar, tetapi tidak terbatas pada, yaitu susut pengeringan, sisa pemijaran, beberapa prosedur uji reaksi kimia seperti bilangan asam, dan metode pengukuran dengan instrumen sederhana seperti pH.

B. Parameter Uji Verifikasi Metode Analisis

Tabel di bawah ini memuat parameter uji verifikasi Metode Analisis yang minimum harus dilakukan untuk setiap kategori Metode Analisis yang tercantum dalam *Bab II*, parameter lain dapat ditambahkan tergantung dari karakteristik pengujian.

Tabel 1. Parameter Uji pada Verifikasi Metode Analisis untuk Kategori 1

No.	Karakteristik Kinerja Analitik	Syarat Verifikasi	Pelaksanaan Verifikasi	Keterangan
1.	Spesifisitas	Ya	Pelaksanaan spesifisitas mengacu pada <i>Bab IV</i> .	Perbedaan matriks sampel dan instrumentasi dapat mempengaruhi spesifisitas.
		Tidak	-	Untuk penetapan kadar Bahan Obat berupa bahan murni tanpa ada gangguan matriks dan metode didasarkan pada prinsip dasar (reaksi kimia, seperti reaksi Ag dan Cl yang menghasilkan endapan), yang dijelaskan dalam kajian.
2.	Akurasi	Ya	Untuk penetapan kadar Bahan Obat atau sediaan Obat, lakukan analisis larutan akurasi* pada minimum 1 (satu) konsentrasi. Untuk penetapan kadar pengawet dengan rentang konsentrasi yang lebar, lakukan analisis larutan akurasi* pada konsentrasi rendah, sedang, tinggi.	- Untuk penetapan kadar Bahan Obat berupa bahan campuran dan sediaan Obat, matriks dapat mempengaruhi analisis. - Konsentrasi yang lebar adalah variasi konsentrasi pengawet lebih dari 10 kali. Pada rentang konsentrasi yang lebar, akurasi dan

No.	Karakteristik Kinerja Analitik	Syarat Verifikasi	Pelaksanaan Verifikasi	Keterangan
		Tidak	-	presisi dapat bervariasi sehingga diperlukan verifikasi pada tingkat konsentrasi yang berbeda. Untuk penetapan kadar Bahan Obat berupa bahan murni tanpa ada gangguan matriks yang umumnya melibatkan penyiapan larutan uji yang sederhana (penimbangan, pelarutan, dan/atau pengenceran), yang dijelaskan dalam kajian.
3.	Presisi	Ya	Untuk penetapan kadar Bahan Obat atau sediaan Obat, lakukan uji rpitabilitas pada minimum 1 (satu) konsentrasi larutan uji. Untuk penetapan kadar pengawet dengan rentang konsentrasi yang lebar, uji rpitabilitas dilakukan pada larutan uji dengan konsentrasi rendah, sedang, dan tinggi.	<ul style="list-style-type: none"> - Konsentrasi yang lebar adalah variasi konsentrasi pengawet lebih dari 10 kali. - Pada rentang konsentrasi yang lebar, akurasi dan presisi dapat bervariasi sehingga diperlukan verifikasi pada tingkat konsentrasi yang berbeda. - Jika dilakukan presisi antara (antar analis), agar dipastikan analis telah terlatih dan mampu melakukan pengujian dengan tepat.

* Larutan akurasi: larutan baku yang ditambahkan ke dalam larutan uji (larutan spiked) atau larutan baku yang ditambahkan ke dalam plasebo (larutan baku pembanding) atau larutan yang berisi bahan rujukan bersertifikat.

Tabel 2. Parameter Uji pada Verifikasi Metode Analisis untuk Kategori 2a

No.	Karakteristik Kinerja Analitik	Syarat Verifikasi	Pelaksanaan Verifikasi	Keterangan
1.	Spesifisitas	Ya	Pelaksanaan spesifisitas mengacu pada Bab IV.	Perbedaan matriks sampel dan instrumentasi dapat mempengaruhi spesifisitas.
2.	Akurasi	Ya	Lakukan analisis larutan akurasi* pada konsentrasi rendah, sedang, dan tinggi.	Untuk uji kuantitatif cemaran pada sediaan Obat. Pada rentang konsentrasi yang lebar, akurasi dan presisi dapat bervariasi sehingga diperlukan verifikasi pada tingkat konsentrasi yang berbeda.

No.	Karakteristik Kinerja Analitik	Syarat Verifikasi	Pelaksanaan Verifikasi	Keterangan
		Tidak	-	Untuk uji kuantitatif cemaran pada Bahan Obat tanpa ada gangguan matriks, yang dijelaskan dalam kajian.
3.	Presisi	Ya	Lakukan uji riptabilitas pada minimum 1 (satu) konsentrasi larutan uji.	Jika dilakukan presisi antara (antar analis), agar dipastikan analis telah terlatih dan mampu melakukan pengujian dengan tepat.
4.	Sensitivitas	Ya	Lakukan penetapan batas kuantitasi pada larutan uji pada konsentrasi yang dilaporkan sebagai nilai/konsentrasi batas kuantitasi.	Untuk uji kuantitatif, sensitivitas metode ditunjukkan dari batas kuantitasi. Batas kuantitasi bersifat sangat spesifik untuk matriks dan instrumen tertentu.

* Larutan akurasi: larutan baku yang ditambahkan ke dalam larutan uji (larutan spiked) atau larutan baku yang ditambahkan ke dalam plasebo (larutan baku pembanding) atau larutan yang berisi bahan rujukan bersertifikat.

Tabel 3. Parameter Uji pada Verifikasi Metode Analisis untuk Kategori 2b

No.	Karakteristik Kinerja Analitik	Syarat Verifikasi	Pelaksanaan Verifikasi	Keterangan
1.	Spesifisitas	Ya	Pelaksanaan spesifisitas mengacu pada <i>Bab IV</i> .	Perbedaan matriks sampel dan instrumentasi dapat mempengaruhi spesifisitas.
		Tidak	-	Untuk uji batas cemaran pada Bahan Obat berupa bahan murni tanpa ada gangguan matriks dan metode didasarkan pada prinsip dasar (reaksi kimia, seperti reaksi Ag dan Cl yang menghasilkan endapan), yang dijelaskan dalam kajian
2.	Sensitivitas	Ya	Lakukan penetapan batas deteksi pada larutan uji pada konsentrasi yang dilaporkan sebagai nilai/konsentrasi batas deteksi.	Untuk uji batas, sensitivitas metode ditunjukkan dari batas deteksi. Batas deteksi bersifat sangat spesifik untuk matriks dan instrumen tertentu.

Tabel 4. Parameter Uji pada Verifikasi Metode Analisis untuk Kategori 3

No.	Karakteristik Kinerja Analitik	Syarat Verifikasi	Pelaksanaan Verifikasi	Keterangan
1.	Spesifisitas	Ya	Pelaksanaan spesifisitas mengacu pada <i>Bab IV</i> .	Perbedaan matriks sampel dan instrumentasi dapat mempengaruhi spesifisitas.

No.	Karakteristik Kinerja Analitik	Syarat Verifikasi	Pelaksanaan Verifikasi	Keterangan
2.	Akurasi	Ya	Lakukan analisis larutan akurasi* pada minimum 1 (satu) konsentrasi.	Untuk penetapan zat terlarut hasil uji disolusi dengan perlakuan/penyiapan larutan uji yang khusus, contoh ekstraksi, derivatisasi, dan lain-lain.
		Tidak	-	Untuk penetapan zat terlarut hasil uji disolusi tanpa perlakuan/penyiapan larutan uji yang khusus, contoh ekstraksi, derivatisasi, dan lain-lain, yang dijelaskan dalam kajian.
3.	Presisi	Ya	Lakukan uji riptabilitas pada minimum 1 (satu) konsentrasi larutan uji.	Jika dilakukan presisi antara (antar analisis), agar dipastikan analisis telah terlatih dan mampu melakukan pengujian dengan tepat.

* Larutan akurasi: larutan baku yang ditambahkan ke dalam larutan uji (larutan spiked) atau larutan baku yang ditambahkan ke dalam plasebo (larutan baku pembandingan) atau larutan yang berisi bahan rujukan bersertifikat.

Tabel 5. Parameter Uji pada Verifikasi Metode Analisis untuk Kategori 4

No.	Karakteristik Kinerja Analitik	Syarat Verifikasi	Pelaksanaan Verifikasi	Alasan Verifikasi
1.	Spesifisitas	Ya	Pelaksanaan spesifisitas mengacu pada Bab IV.	Perbedaan matriks sampel dan instrumentasi dapat mempengaruhi spesifisitas.
		Tidak	-	Untuk identifikasi Bahan Obat berupa bahan murni tanpa ada gangguan matriks dan metode didasarkan pada prinsip dasar (reaksi kimia, seperti reaksi Ag dan Cl yang menghasilkan endapan), yang dijelaskan dalam kajian

BAB IV KARAKTERISTIK KINERJA VERIFIKASI METODE ANALISIS

A. Spesifisitas/Selektivitas

1. Definisi

Spesifisitas adalah kemampuan suatu metode untuk menilai secara tegas suatu analit dengan adanya komponen lain atau yang diperkirakan ada seperti cemaran, produk degradasi, dan matriks. Beberapa otoritas internasional lainnya lebih memilih definisi “selektivitas”, dan menggunakan istilah “spesifisitas” untuk prosedur yang benar-benar selektif.

Baik spesifisitas maupun selektivitas, keduanya memberikan gambaran tentang keandalan Metode Analisis. Namun, beberapa pustaka memberikan definisi yang berbeda untuk kedua istilah tersebut. Istilah “spesifik” umumnya mengacu pada metode yang menghasilkan respons terhadap satu analit saja, sedangkan istilah “selektif” digunakan untuk metode yang menghasilkan respons terhadap entitas kimia atau analit berbeda. Suatu metode disebut selektif jika responsnya dapat dibedakan dari semua respons lainnya. Dalam hal ini, metode ini mampu mengukur analit secara akurat dengan adanya gangguan.

Spesifisitas dan selektivitas pada prinsipnya mencerminkan karakteristik yang sama dan berkaitan sangat erat satu sama lain. Istilah lain yang terkait adalah konfirmasi identitas, yang merupakan bukti bahwa sinyal pengukuran yang dikaitkan dengan analit, hanya disebabkan oleh analit dan bukan karena adanya sesuatu yang serupa secara kimia atau fisik atau muncul secara kebetulan. Suatu metode pertama-tama harus menunjukkan spesifisitas yang tinggi sebelum kuantifikasi yang sebenarnya dapat dilakukan.

Untuk pengujian berikut, definisi sebagaimana yang dijelaskan di atas, memiliki implikasi sebagai berikut:

- a. Uji identifikasi: untuk memastikan identitas analit
- b. Penetapan kadar: memberikan hasil yang tepat sehingga dapat menghasilkan pernyataan akurat mengenai kadar atau potensi analit dalam sampel.
- c. Uji cemaran: untuk memastikan bahwa semua prosedur analisis yang dilakukan menghasilkan pengukuran yang akurat terkait kadar cemaran dari suatu analit (misalnya, pengujian cemaran organik, batas logam berat, sisa pelarut, dan lain-lain).

2. Penetapan

a. Identifikasi

Dalam hal uji identifikasi, metode harus memiliki kemampuan untuk membedakan senyawa-senyawa dengan struktur yang relatif sama yang diperkirakan ada. Hal tersebut dikonfirmasi dengan memperoleh hasil positif dari sampel yang mengandung analit dibandingkan dengan hasil negatif dari sampel yang tidak mengandung analit, dan dikonfirmasi bahwa hasil positif tersebut tidak diperoleh dari bahan-bahan yang berstruktur serupa dengan analit.

b. Penetapan Kadar

Dalam hal untuk penetapan kadar, spesifisitas ditunjukkan dengan metode yang tidak terpengaruh oleh adanya cemaran dan/atau bahan tambahan Obat (plasebo). Pada praktiknya, hal ini dapat dilakukan dengan cara:

- i. Penetapan kadar Bahan Obat: Menganalisis larutan uji, larutan baku, larutan *spiked* (campuran larutan uji dan larutan baku), dan pelarut.
- ii. Penetapan kadar sediaan Obat: Menganalisis larutan uji, larutan baku, pelarut, dan plasebo. Dalam hal tidak dimungkinkan memperoleh plasebo, hal ini dapat dilakukan dengan menganalisis larutan uji, larutan baku, larutan *spiked* (campuran larutan uji dan larutan baku), dan pelarut.
- iii. Penetapan kadar zat terlarut hasil disolusi: Menganalisis larutan uji, larutan baku, pelarut, dan plasebo. Dalam hal tidak dimungkinkan memperoleh plasebo, hal ini dapat dilakukan dengan menganalisis larutan uji, larutan baku, larutan *spiked* (campuran larutan uji dan larutan baku), dan pelarut.

Jika memungkinkan, untuk pengujian dengan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), dapat digunakan detektor *Photo Diode Array* (PDA) untuk menunjukkan kromatogram larutan uji, larutan baku, dan larutan *spiked* merupakan puncak tunggal.

c. Uji Cemar

Dalam hal prosedur analisis untuk cemar, spesifisitas dapat ditunjukkan dengan cemar yang dapat terpisah dari Bahan Obat atau matriks sediaan Obat. Pada praktiknya, hal ini dapat dilakukan dengan cara:

- i. Uji cemar pada Bahan Obat: Menganalisis larutan uji, larutan baku pembanding cemar, larutan *spiked* (campuran larutan uji dan larutan baku pembanding cemar), dan pelarut.
- ii. Uji cemar pada sediaan Obat: Menganalisis larutan uji, larutan baku pembanding cemar, pelarut, dan plasebo. Dalam hal tidak dimungkinkan memperoleh plasebo, hal ini dapat dilakukan dengan menganalisis larutan uji, larutan baku pembanding cemar, larutan *spiked* (campuran larutan uji dan larutan baku pembanding cemar), dan pelarut.

Dalam hal prosedur uji cemar pada monografi tidak terdapat baku pembanding cemar, spesifisitas dapat ditunjukkan dengan pemenuhan terhadap syarat uji kesesuaian sistem.

3. Kriteria Keberterimaan

Pelaksanaan spesifisitas tergantung pada Metode Analisis yang digunakan dan tujuan analisis. Teknik tertentu, seperti titrasi pada dasarnya tidak spesifik, kombinasi dua atau lebih prosedur analisis diperlukan untuk mencapai tingkat spesifisitas yang diharapkan. *Tabel 6* mencantumkan parameter spesifisitas umum yang minimum harus dipenuhi untuk setiap Metode Analisis, namun tidak terbatas pada yang tercantum di *Tabel 6* dan dapat disesuaikan dengan tujuan Metode Analisis dan jenis Metode Analisis. Untuk Metode Analisis yang tidak tercantum pada *Tabel 6*, parameter uji dan kriteria keberterimaan uji spesifisitas dapat mengacu pada standar/pedoman internasional yang relevan.

Tabel 6. Parameter Uji Spesifisitas untuk Setiap Metode Analisis

No.	Metode Analisis	Parameter Uji Spesifisitas	Kriteria Keberterimaan
1.	Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)/ Kromatografi Gas (KG)-detektor UV	Waktu retensi	Tidak lebih dari 2% interferensi puncak pada kromatogram pelarut dan/atau plasebo yang memiliki waktu retensi yang sama dengan waktu retensi

No.	Metode Analisis	Parameter Uji Spesifisitas	Kriteria Keberterimaan
			<p>puncak utama pada kromatogram larutan baku;</p> <p>Puncak utama pada kromatogram larutan uji dan larutan <i>spiked</i> mempunyai waktu retensi yang sama dengan larutan baku; dan</p> <p>Resolusi</p> <p>Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, resolusi antara dua puncak berdekatan lebih dari 1,3.</p>
2.	Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) – Detektor <i>Photodiode Array</i> (PDA)	Kemurnian puncak	Kemurnian puncak memenuhi persyaratan instrumen yang digunakan.
3.	Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	<i>Retardation factor (R_f)</i>	<i>R_F</i> bercak utama yang diperoleh dari larutan uji dan larutan <i>spiked</i> sesuai dengan <i>R_f</i> bercak utama larutan baku.
4.	Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)/ Kromatografi Gas (KG)-detektor Spektrometri Massa (SM)	<i>Identification point</i>	Minimum 4 diperoleh dari 1 (dari alat) + n (n adalah jumlah ion yaitu 3).
		<i>Ion ratio</i> dan toleransi simpangan baku <i>ion ratio</i>	<i>Ion ratio</i> harus sesuai antara larutan baku dan larutan uji dengan toleransi simpangan baku ± 40%.
5.	KCKT/KG-SM/SM	<i>Identification point</i>	Minimum 5 diperoleh dari 1 (dari alat) + 1 (dari prekursor) + 2 (dari produk/ <i>daughter</i> dengan pembobotan 2x1,5)
		<i>Ion ratio</i> dan toleransi simpangan baku <i>ion ratio</i>	<i>Ion ratio</i> harus sesuai antara larutan baku dan larutan uji dengan toleransi simpangan baku ± 40%.
6.	Spektrofotometri UV	Spektrum pada panjang gelombang serapan maksimum	<ol style="list-style-type: none"> Spektrum pelarut dan/atau plasebo tidak memiliki serapan pada panjang gelombang serapan maksimum larutan baku (untuk uji cemaran); Interferensi serapan pada pelarut dan/atau plasebo pada panjang gelombang serapan maksimum larutan baku tidak lebih dari 2% (untuk uji penetapan kadar dan disolusi); Spektrum larutan uji dan larutan <i>spiked</i> mempunyai panjang gelombang serapan maksimum yang sama dengan spektrum larutan baku; dan <i>Overlay</i> spektrum larutan baku, larutan uji, dan larutan <i>spiked</i> adalah identik.

B. Akurasi

1. Definisi

Akurasi suatu prosedur analisis adalah tingkat kedekatan hasil pengujian Metode Analisis dengan nilai yang sebenarnya atau nilai yang dinyatakan benar. Akurasi menggambarkan bias dari suatu prosedur analisis.

2. Penetapan

Pelaksanaan akurasi untuk verifikasi Metode Analisis sebagai berikut:

a. Penetapan kadar Bahan Obat

Akurasi ditetapkan dengan menerapkan prosedur analisis pada analit yang diketahui kemurniannya (misal baku pembandingan).

b. Penetapan kadar sediaan Obat

Akurasi ditetapkan dengan menerapkan prosedur analisis pada sampel campuran komponen sediaan Obat (plasebo) yang ditambahkan sejumlah analit yang diketahui jumlahnya dalam rentang prosedur analisis. Jika tidak dimungkinkan memperoleh plasebo, akurasi dapat ditetapkan dengan cara menambahkan sejumlah analit yang diketahui jumlahnya ke sediaan Obat (*spiking*).

c. Analisis kuantitatif cemaran

Akurasi ditetapkan dengan menerapkan prosedur analisis pada sampel (Bahan Obat atau sediaan Obat) yang telah ditambahkan sejumlah tertentu cemaran yang diketahui jumlahnya (*spiking*).

d. Penetapan kadar zat terlarut hasil disolusi

Akurasi ditetapkan dengan menerapkan prosedur analisis pada sampel campuran komponen sediaan Obat (plasebo) yang ditambahkan sejumlah analit yang diketahui jumlahnya dalam rentang prosedur analisis. Jika tidak dimungkinkan memperoleh plasebo, akurasi dapat ditetapkan dengan cara menambahkan sejumlah analit yang diketahui jumlahnya ke sediaan Obat (*spiking*).

Pada praktiknya, pelaksanaan akurasi untuk verifikasi Metode Analisis penetapan kadar Bahan Obat, penetapan kadar sediaan Obat, analisis kuantitatif cemaran, dan penetapan kadar zat terlarut hasil disolusi sebagai berikut:

- a. Lakukan uji akurasi pada 1 (satu) konsentrasi (100% untuk kategori 1, Q untuk kategori 3) menggunakan 6 penetapan (penyiapan larutan akurasi sebanyak 6 kali dengan nomor bets/lot yang sama);
- b. Untuk penetapan kadar pengawet dengan variasi konsentrasi pengawet lebih dari 10 kali, dan untuk analisis kuantitatif cemaran, lakukan uji akurasi pada masing-masing konsentrasi rendah, sedang, dan tinggi menggunakan 3 replikasi (penyiapan larutan akurasi sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi rendah, sedang, dan tinggi).

3. Kriteria keberterimaan

Akurasi dinyatakan sebagai persentase perolehan kembali analit yang ditambahkan pada sampel dalam jumlah yang diketahui. Nilai persentase akurasi atau perolehan kembali yang diharapkan untuk setiap kategori Metode Analisis tercantum pada *Tabel 7*.

Tabel 7. Persentase perolehan kembali yang dapat diterima

Kategori Metode Analisis	Rata-rata perolehan kembali (%)	Keterangan
Kategori 2a	Sisa pelarut: 80-120%	-
	Cemaran <i>elemental</i> : 70-150%	-

Kategori Metode Analisis	Rata-rata perolehan kembali (%)	Keterangan
Kategori 3	95-105%*	*Apabila tidak menggunakan plasebo, pendekatan dengan kriteria keberterimaan seperti tercantum pada Tabel 8 dimungkinkan.

Selain persentase perolehan kembali yang dapat diterima sebagaimana tercantum pada *Tabel 7*, persentase perolehan kembali yang diharapkan tergantung pada konsentrasi analit tercantum pada *Tabel 8*.

Tabel 8. Persentase perolehan kembali yang dapat diterima sebagai fungsi dari konsentrasi analit

Persen analit*	Unit	Rata-rata perolehan kembali (%)
100	100%	98 - 102
10	10%	98 - 102
1	1%	97 - 103
0,1	0,10%	95 - 105
0,01	100 ppm	90 - 107
0,001	10 ppm	80 - 110
0,0001	1 ppm	80 - 110
0,00001	100 ppb	80 - 110
0,000001	10 ppb	60 - 115
0,0000001	1 ppb	40 - 120

* *Persen analit untuk penetapan kadar adalah persentase bahan aktif Obat terhadap matriks sediaan Obat.*

Persen analit untuk penetapan cemaran adalah konsentrasi analit (Bahan Obat) dalam larutan uji dikalikan dengan persyaratan cemaran.

Persen analit untuk penetapan zat terlarut hasil uji disolusi adalah persentase bahan aktif Obat terhadap media disolusi.

C. Presisi

1. Definisi

Ketepatan (presisi) suatu prosedur analisis adalah tingkat kedekatan diantara hasil pengujian individual jika prosedur tersebut dilakukan berulang kali terhadap beberapa sampel yang homogen. Presisi dapat berupa ukuran tingkat reproduibilitas atau keterulangan prosedur analisis pada kondisi kerja normal.

2. Penetapan

Keterulangan (Ripitabilitas) mengacu pada penggunaan prosedur analisis pada laboratorium yang sama dalam periode waktu yang singkat oleh analis yang sama dengan peralatan yang sama. Pelaksanaan ripitabilitas untuk verifikasi Metode Analisis penetapan kadar Bahan Obat, penetapan kadar sediaan Obat, analisis kuantitatif cemaran, dan penetapan kadar zat terlarut hasil disolusi sebagai berikut:

- a. Lakukan uji ripitabilitas pada 1 (satu) konsentrasi (100% untuk kategori 1, persyaratan cemaran untuk kategori 2a, Q untuk kategori 3) menggunakan 6 penetapan (penyiapan larutan uji sebanyak 6 kali dengan nomor bets/lot yang sama). Pada praktiknya, uji ripitabilitas untuk uji cemaran dilakukan dengan menggunakan larutan *spiked* (campuran larutan uji dan baku pembanding cemaran).
- b. Untuk penetapan kadar pengawet dengan variasi konsentrasi pengawet lebih dari 10 kali, lakukan uji ripitabilitas pada konsentrasi rendah, sedang, dan tinggi menggunakan 9 penetapan

(penyiapan larutan uji sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi rendah, sedang, dan tinggi).

3. Kriteria Keberterimaan

Presisi prosedur analisis dinyatakan sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (SBR/koefisien variasi) dari serangkaian pengukuran. Persen SBR untuk setiap kategori Metode Analisis tercantum pada *Tabel 9*.

Tabel 9. Kriteria Keberterimaan Presisi

Kategori Metode Analisis	% SBR (%)	Keterangan
Kategori 2a	Sisa pelarut: 20%	-
	Cemaran <i>elemental</i> : 20%	-
Kategori 3	2%*	*Untuk penyiapan larutan uji dengan perlakuan khusus, pendekatan dengan kriteria keberterimaan seperti tercantum pada <i>Tabel 10</i> dimungkinkan.

Selain kriteria keberterimaan presisi sebagaimana tercantum di *Tabel 9*, terdapat pendekatan % SBR berdasarkan fungsi konsentrasi analit yang dinyatakan dengan nilai Horwitz yang tercantum pada *Tabel 10*.

Tabel 10. Kriteria Keberterimaan Presisi Berdasarkan Nilai Horwitz

Persen Analit*	Unit	Horwitz %SBR
100	100%	2
10	10%	2,8
1	1%	4
0,1	0,10%	5,7
0,01	100 ppm	8
0,001	10 ppm	11,3
0,0001	1 ppm	16
0,00001	100 ppb	22,6
0,000001	10 ppb	32
0,0000001	1 ppb	45,3

* *Persen analit untuk penetapan kadar adalah persentase bahan aktif Obat terhadap matriks sediaan Obat.*

Persen analit untuk penetapan cemaran adalah analit (Bahan Obat) dalam larutan uji dikalikan dengan persyaratan cemaran.

Persen analit untuk penetapan zat terlarut hasil uji disolusi adalah persentase bahan aktif Obat terhadap media disolusi.

Untuk persen analit yang tidak tercantum pada *Tabel 10*, dapat digunakan rumus perhitungan Horwitz sebagai berikut:

$$\%SBR = 2^{(1-0,5 \log C)}$$

C adalah persen analit (%).

D. Sensitivitas

Sensitivitas metode digunakan untuk memverifikasi batas terendah suatu prosedur analisis dan dapat ditunjukkan dari batas deteksi dan/atau batas kuantitasi, tergantung dari tujuan penggunaan prosedur analisis.

1. Batas Deteksi

a. Definisi

Batas deteksi dari suatu prosedur analisis adalah jumlah terendah dari analit dalam sampel yang dapat dideteksi, tetapi tidak

selalu perlu diukur secara kuantitatif, dalam kondisi percobaan yang telah ditetapkan. Uji batas semata-mata menunjukkan bahwa jumlah analit berada di atas atau di bawah tingkat tertentu. Batas deteksi umumnya dinyatakan sebagai konsentrasi analit (misalnya persen, bpj, bpm) dalam sampel.

b. Penetapan

Banyak pendekatan untuk menentukan batas deteksi, tergantung pada prosedur bersifat non-instrumental atau instrumental. Pendekatan tersebut diantaranya sebagai berikut, namun tidak terbatas pada:

(1) Berdasarkan Evaluasi Visual

Evaluasi visual dapat digunakan baik untuk metode non-instrumental maupun metode instrumental. Batas deteksi ditentukan dengan menganalisis sampel dengan konsentrasi analit yang diketahui dan dengan menetapkan tingkat minimum suatu analit dapat terdeteksi dengan andal.

(2) Berdasarkan *Signal-to-Noise*

Pendekatan ini hanya dapat diterapkan pada prosedur analisis yang menunjukkan *baseline noise*. Penentuan rasio *Signal-to-Noise* dilakukan dengan membandingkan sinyal yang diukur dari sampel dengan konsentrasi analit yang diketahui rendah dengan sampel blanko dan menetapkan konsentrasi minimum suatu analit terdeteksi dengan andal. Rasio *Signal-to-Noise* tidak kurang dari 3 atau 2:1 umumnya dianggap dapat diterima untuk mengestimasi batas deteksi.

(3) Berdasarkan Standar Deviasi dari Respons dan *Slope* (kemiringan)

Batas deteksi (LOD) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\text{LOD} = 3,3 \sigma/S$$

σ = standar deviasi respons

S = *slope* (kemiringan) kurva kalibrasi

Slope (kemiringan) S dapat diestimasi dari kurva kalibrasi analit. Estimasi σ respons dapat dilakukan dengan berbagai cara, misalnya:

i. Berdasarkan Standar Deviasi Blanko

Pengukuran besaran respons latar belakang analitik dilakukan dengan menganalisis sejumlah sampel blanko yang sesuai dan menghitung standar deviasi dari respons ini.

ii. Berdasarkan Kurva Kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dengan menggunakan sampel yang mengandung analit dalam rentang batas deteksi. Standar deviasi residual dari garis regresi atau standar deviasi dari titik potong (*y-intercepts*) garis regresi dapat digunakan sebagai standar deviasi.

Dalam hal verifikasi Metode Analisis uji batas cemaran, prosedur pada monografi tidak terdapat baku pembandingan cemaran, pengukuran batas deteksi dapat mengacu pada pemenuhan terhadap syarat kesesuaian sistem pada prosedur uji cemaran di monografi yang dapat menggambarkan sensitivitas atau dengan menghitung *rasio signal to noise* analit yang digunakan sebagai pembandingan.

2. Batas Kuantitasi

a. Definisi

Batas kuantitasi adalah karakteristik penetapan kuantitatif senyawa kadar rendah dalam matriks sampel, seperti cemaran dan/atau hasil degradasi dalam Bahan Obat dan sediaan Obat. Batas kuantitasi dari suatu prosedur analisis adalah jumlah terendah dari analit dalam sampel yang dapat ditentukan secara kuantitatif, dalam kondisi percobaan yang telah ditetapkan. Batas kuantitasi dinyatakan sebagai konsentrasi analit (misalnya persen, bpj, bpm) dalam sampel.

b. Penetapan

Banyak pendekatan untuk menentukan batas kuantitasi, tergantung pada prosedur bersifat non-instrumental atau instrumental. Pendekatan tersebut diantaranya sebagai berikut, namun tidak terbatas pada:

(1) Berdasarkan Evaluasi Visual

Evaluasi visual dapat digunakan baik untuk metode non-instrumental maupun metode instrumental. Batas kuantitasi umumnya ditentukan dengan menganalisis sampel dengan konsentrasi analit yang diketahui dan dengan menetapkan tingkat minimum suatu analit dapat diukur dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima.

(2) Berdasarkan Pendekatan *Signal-to-Noise*

Pendekatan ini hanya dapat diterapkan pada prosedur analisis yang menunjukkan *baseline noise*. Penentuan rasio *Signal-to-Noise* dilakukan dengan membandingkan sinyal yang diukur dari sampel dengan konsentrasi analit yang diketahui rendah dengan sampel blanko dan dengan menetapkan konsentrasi minimum suatu analit dapat terukur dengan andal. Rasio *Signal-to-Noise* yang umum adalah tidak kurang dari 10:1.

(3) Berdasarkan Standar Deviasi Respons dan *Slope* (Kemiringan)

Batas kuantitasi (LOQ) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$LOQ = 10 \sigma/S$$

σ = standar deviasi respons

S = *slope* (kemiringan) kurva kalibrasi

Slope (kemiringan) S dapat diestimasi dari kurva kalibrasi analit. Estimasi σ dapat dilakukan dengan berbagai cara, misalnya:

i. Berdasarkan Standar Deviasi Blanko

Pengukuran besaran respons latar belakang analitik dilakukan dengan menganalisis sejumlah sampel blanko yang sesuai dan menghitung standar deviasi dari respons ini.

ii. Berdasarkan Kurva Kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dengan menggunakan sampel yang mengandung analit dalam rentang batas kuantitasi. Standar deviasi residual dari garis regresi atau standar deviasi dari titik potong (*y-intercepts*) garis regresi dapat digunakan sebagai standar deviasi.

(4) Berdasarkan akurasi dan presisi pada rentang batas bawah

Penetapan batas kuantitasi dapat tidak diperlukan apabila pada rentang batas bawah, prosedur memiliki akurasi dan presisi yang dapat diterima.

BAB V PENUTUP

Pengujian mutu Obat dan Bahan Obat di laboratorium merupakan langkah krusial dalam memastikan bahwa Obat yang beredar telah memenuhi standar dan/atau persyaratan mutu yang ditetapkan. Salah satu aspek fundamental dalam proses ini adalah verifikasi Metode Analisis yang harus dilakukan sebelum suatu metode baku digunakan pertama kali untuk pengujian Obat dan Bahan Obat di laboratorium. Verifikasi Metode Analisis memiliki peran penting yang bertujuan untuk membuktikan bahwa laboratorium mampu menggunakan Metode Analisis baku sesuai dengan tujuan penggunaannya pada kondisi aktual di laboratorium. Oleh karenanya, verifikasi Metode Analisis merupakan persyaratan penting yang harus dipastikan telah dilakukan dengan memadai.

Pedoman ini disusun untuk memberikan panduan yang memuat persyaratan minimum yang harus dipenuhi oleh Pelaku Usaha dan Petugas dalam melakukan verifikasi Metode Analisis yang digunakan untuk kegiatan pengujian Obat dan Bahan Obat di laboratorium. Dengan adanya pedoman ini, diharapkan dapat meningkatkan konsistensi, validitas, dan reliabilitas hasil pengujian mutu Obat dan Bahan Obat di laboratorium. Selain itu, pedoman ini juga digunakan sebagai acuan yang berisi persyaratan minimum yang akan digunakan oleh Petugas dalam mengevaluasi hasil verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat yang dilakukan oleh Pelaku Usaha. Dengan adanya standar yang jelas, proses evaluasi dapat dilakukan dengan lebih objektif dan transparan sehingga dapat meningkatkan efektivitas pengawasan Obat dan Bahan Obat sebelum dan selama beredar.

Dengan diterbitkannya pedoman ini, diharapkan seluruh pemangku kepentingan, termasuk laboratorium industri farmasi, lembaga pengujian independen, laboratorium perguruan tinggi, serta regulator, dapat menerapkannya secara konsisten dan bertanggung jawab. Hal ini bertujuan untuk memastikan bahwa setiap Metode Analisis baku yang digunakan dalam pengujian mutu Obat dan Bahan Obat telah terverifikasi dengan baik sehingga dapat mendukung pengambilan keputusan berbasis data dan bukti ilmiah yang akurat.

Pedoman ini akan dikaji secara berkala menyesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, khususnya dalam bidang analisis Obat dan Bahan Obat. Melalui perbaikan berkelanjutan, pedoman ini diharapkan relevan dan selaras dengan standar terkini, baik di tingkat nasional maupun internasional. Pada akhirnya, implementasi pedoman ini diharapkan dapat berkontribusi dalam menjaga mutu Obat dan Bahan Obat, serta mendukung upaya perlindungan kesehatan masyarakat secara menyeluruh.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

TARUNA IKRAR