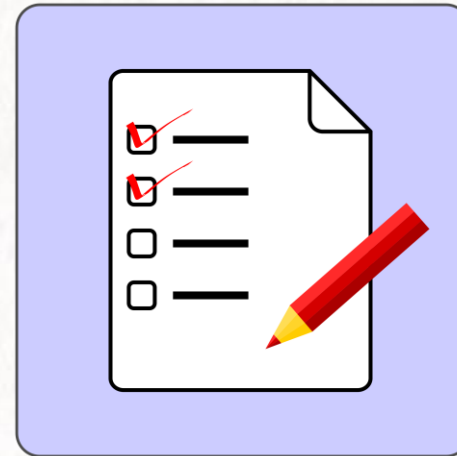


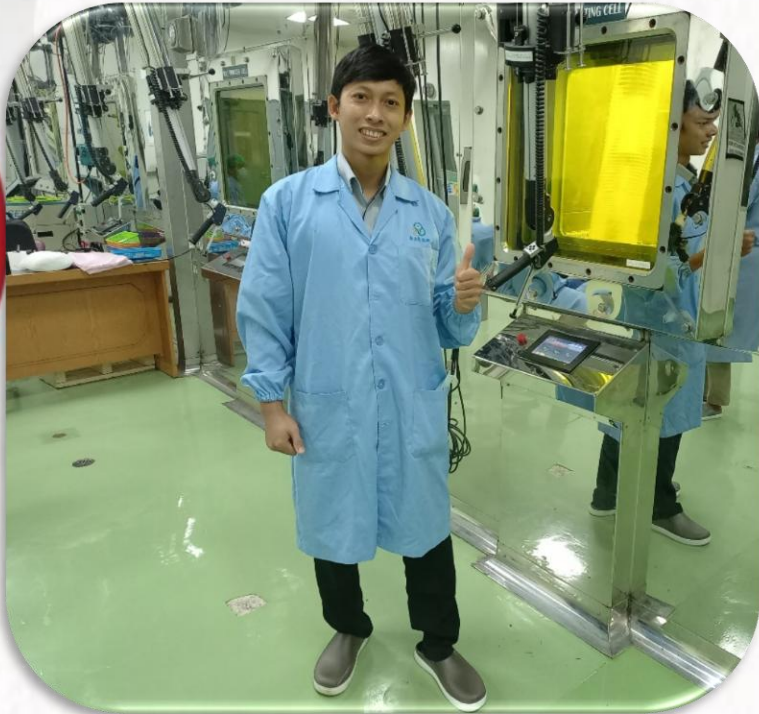
Rencana Induk Validasi dan Penerapannya di Fasilitas Produksi Radiofarmaka



Amal Rezka Putra
Cecep Taufik Rustendi

Pelatihan Cara Pembuatan Obat yang Baik dalam
Produksi Radiofarmaka

PROFIL



Nama : Amal Rezka Putra
Jabatan : Peneliti Ahli Muda, QA Manager
Email : amal.rezka.putra@brin.go.id
Mobile : 085284480210
Phone

Riwayat Pendidikan



2009 – 2013 S1 Farmasi (S.Si.)

2013 – 2014 Apoteker (Apt.)



2020 – 2022 S2 Ilmu Kimia (M.Si)

Riwayat Pelatihan



- 2018 – Training for foreign young researchers and engineers in Japan Atomic Energy Agency (JAPAN) 
- 2018 – Regional AFRA Training Course Preparation and QC Tc-99m Radiopharmaceuticals (INDONESIA) 
- 2018 – Regional Training Course on Cyclotron Based Radiopharmaceuticals (KOREA) 
- 2019 – Regional Training Workshop on Production, Quality Control and Health Regulations for Radiopharmaceuticals (SINGAPORE) 
- 2022 – Regional Training Course on Regulatory Aspects of Radiopharmaceuticals Production with GMP Requirements (MONGOLIA) 
- 2024 - Joint IAEA-USA International School on Peaceful Uses of Nuclear Applications (AMERIKA) 

Riwayat Pekerjaan



- | | | |
|---------------|--|---|
| 2015 – 2018 | Quality control staff | |
| 2018 - recent | Quality Assurance Manager | |
| 2023 | Menjadi Tim Perumus Rancangan Peraturan Badan POM Nomor 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik |  |
| 2024 | Memberikan masukan Pedoman Dispensing dan Compounding Radiofarmaka di Rumah Sakit |  |
| 2023 - 2024 | Menjadi Tim Penyusun Standar Kompetensi Kerja Nasional Indonesia Bidang Ketenaganukliran Subbidang Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka |  |
| 2024 | Menjadi Tim Reviewer Kekayaan Intelektual BRIN |  |
| 2024 | Memberikan masukan terhadap Rancangan Revisi Peraturan Badan POM Nomor 16 Tahun 2015 tentang Tata Laksana dan Penilaian Obat Pengembangan Baru |  |
| 2024 - 2025 | Menjadi Tim Penyusun Modul Pelatihan Pengembangan Kompetensi Bidang Riset dan Inovasi BRIN (Modul Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka) |  |

Latar Belakang



Tujuan Pembelajaran

Kompetensi Dasar

- Mengevaluasi berbagai jenis **validasi** yang diterapkan di fasilitas produksi radiofarmaka.
- Merancang **Rencana Induk Validasi (RIV)** yang komprehensif sesuai dengan pedoman CPOB dan standar internasional.

Indikator Keberhasilan

- Peserta mampu merancang dan mengevaluasi strategi **validasi** yang terintegrasi dan sesuai dengan siklus hidup produk radiofarmaka.
- Peserta mampu merancang **RIV** yang mencakup semua aspek penting, termasuk pengendalian perubahan dan penanganan penyimpangan, sesuai dengan pedoman CPOB.

Pokok Bahasan



Jenis-jenis validasi

Tahapan Validasi

Rencana Induk Validasi



Jenis-jenis validasi

- Validasi Proses
- Validasi Metode Analisis
- Verifikasi Transportasi
- Validasi Pengemasan
- Validasi Pembersihan

VALIDASI PROSES

Validasi Konkuren	Rasio manfaat-risiko lebih besar
Validasi Tradisional	Prospektif (validasi selesai baru produksi rutin)
Verifikasi Proses Kontinu	Produk dengan pendekatan <i>quality by design</i> (QbD)
Pendekatan Hibrida	Gabungan konkuren dan verifikasi proses kontinu
Verifikasi Proses on-going selama siklus hidup produk	sejak Pengembangan hingga produk tidak diproduksi lagi
Validasi Retrospektif	TIDAK DIGUNAKAN LAGI

Validasi Proses

Validasi proses (VP) adalah bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa **PROSES** yang dioperasikan dalam parameter yang ditetapkan dapat TERLAKSANA secara **efektif dan reproduibel** untuk memproduksi produk antara atau BAO yang **memenuhi spesifikasi** dan atribut mutu yang telah ditetapkan sebelumnya.

Validasi Proses

Tahapan proses
SESUAI
prosedur
produksi baku

Fungsi dan
tanggung jawab

Critical Quality
Attributes
(CQA)

Critical Process
Parameter
(CPP)

Atribut dan
parameter lain
yang **TIDAK**
KRITIS

Daftar peralatan
beserta STATUS
KALIBRASI

Daftar metode
analisa dan
Validasi
Metode Analisa
(VMA)

In Process
Control (IPC)

Pola
pengambilan
sampel dan
justifikasi

Proses
Pelulusan Bets
dan sertifikat
analisa (bila
diperlukan)

Validasi Konkuren

Prosedur pembuatan sudah baku. Dalam kondisi khusus, dimungkinkan, karena tidak menyelesaikan program validasi sebelum produksi rutin dilaksanakan.

Jumlah bets yang diambil harus cukup untuk menggambarkan variasi dan tren, **minimal 3 bets**

Bets yang diambil merupakan **BERURUTAN** proses produksinya

Ukuran bets produksi SAMA untuk bets yang diambil sebagai sampel validasi

Keputusan untuk melakukan validasi konkuren harus **DIJUSTIFIKASI**, didokumentasikan dan disetujui oleh **Kepala Bagian Manajemen Mutu (QA)**.

Validasi Tradisional

Prosedur pembuatan sudah baku (bets produksi inisial, tapi bukan trial).
Dilakukan **SEBELUM** NIE terbit, dan inisial bets dari perubahan yang bersifat mayor (misal renovasi)

Jumlah bets yang diambil harus cukup untuk menggambarkan variasi dan tren,
minimal 3 bets

Bets yang diambil merupakan **BERURUTAN** proses produksinya

Ukuran bets yang digunakan dalam proses validasi hendaklah **SAMA** dengan ukuran bets **produksi** yang direncanakan.

Jika bets validasi akan dipasarkan, kondisi pembuatannya hendaklah memenuhi ketentuan CPOB, hasil validasi tersebut hendaklah memenuhi spesifikasi dan sesuai izin edar. (baru bisa rilis setelah NIE terbit/sesuai risiko)

Verifikasi Proses Kontinu

Dilakukan untuk produk baru yang dikembangkan berdasarkan pendekatan *Quality by Design (QbD)*

Jumlah bets yg diambil harus cukup untuk dapat dianalisa secara statistik, **minimal 4 bets**

Verifikasi dilakukan dengan **pendekatan statistik multivarian** terhadap CQA dan CPP dari produk, bahan baku, dan faktor terkendali lainnya

Pendekatan ini baru digunakan apabila sejak awal proses produk **TIDAK mengalami perubahan** dan masih sesuai dengan QbD yang dibuat di awal.

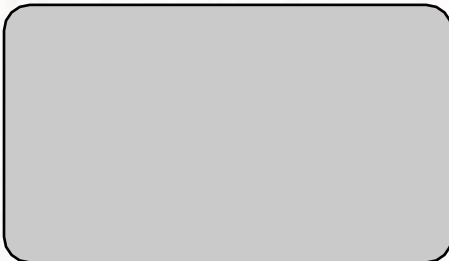
Pendekatan Hibrida



Digunakan bilamana **sudah diperoleh** pengetahuan dan pemahaman yang tinggi mengenai produk dan proses yang diperoleh dari pengalaman pembuatan dan data riwayat bets.



Pendekatan ini juga dapat digunakan untuk kegiatan **validasi Pasca-perubahan**



Pendekatan ini dapat digunakan selama **verifikasi proses on-going** meskipun produk tersebut pada awalnya divalidasi dengan menggunakan pendekatan tradisional.

Verifikasi Proses On-Going

Prosedur pembuatan sudah baku, dilakukan **selama siklus hidup produk**

Jumlah bets yg diambil harus cukup utk dapat dianalisa secara statistik, **minimal 4 bets**

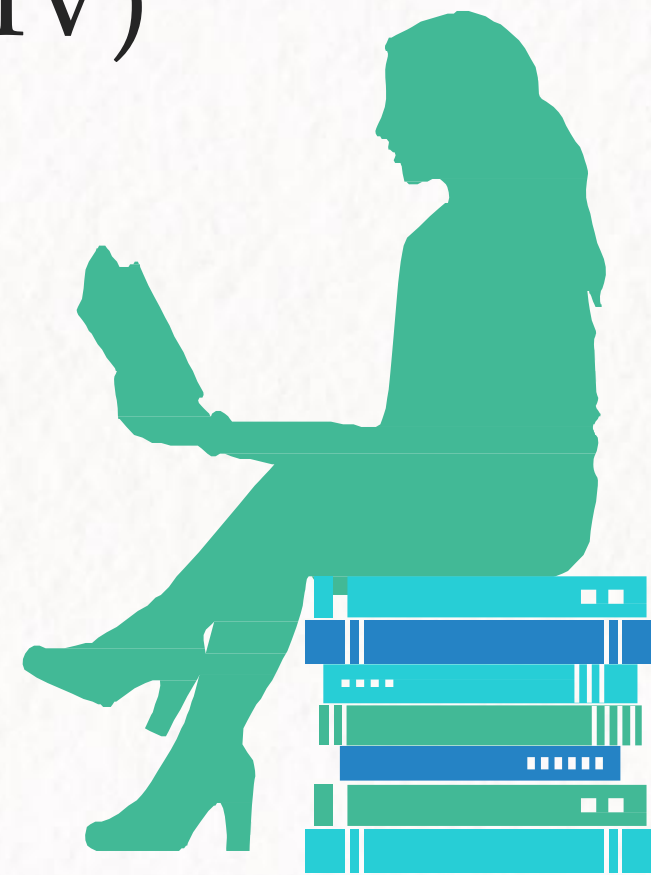
Pendekatan dilakukan dengan **evaluasi CQA, CPP**, analisa pemantauan lingkungan, evaluasi kesesuaian bahan baku dan pemasok, evaluasi kesesuaian peralatan dan sarana penunjang, evaluasi personil terkait, evaluasi penyimpangan, evaluasi perubahan, evaluasi metode Analisa

Pendekatan dilakukan dengan mengecek parameter terkait pada **bets yang berjalan**

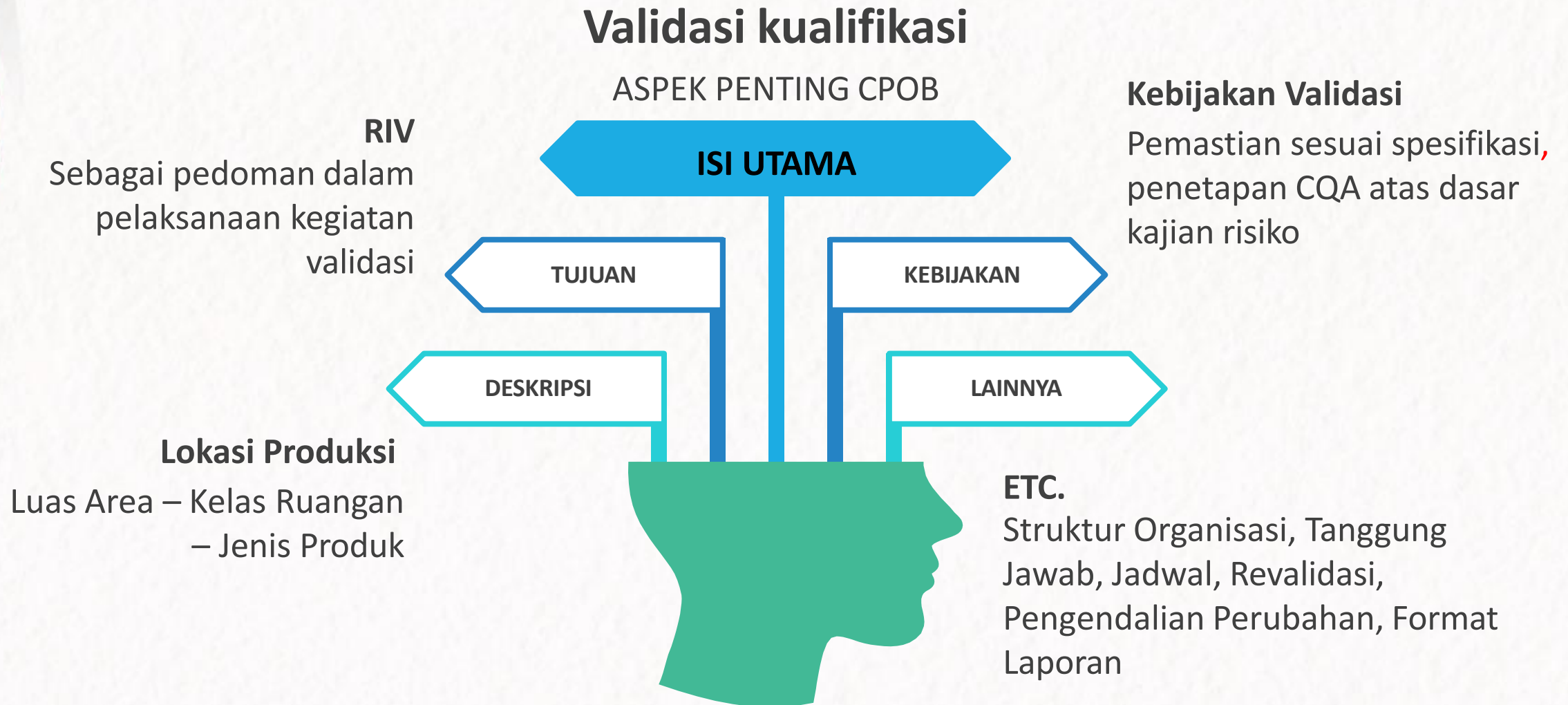
Dapat digunakan sebagai **REVALIDASI**

Rencana Induk Validasi (RIV)

- ❑ Seluruh kegiatan validasi hendaklah **direncanakan**.
- ❑ Unsur utama program validasi hendaklah dirinci dengan **jelas dan didokumentasikan** di dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen setara.
- ❑ RIV hendaklah merupakan dokumen yang **singkat, tepat dan jelas**.



Rencana Induk Validasi (RIV)



Kebijakan Validasi

Validasi Proses

- Validasi proses dilakukan untuk memberikan dokumentasi secara tertulis bahwa **prosedur produksi yang berlaku dan digunakan pada produksi rutin** senantiasa mencapai hasil yang diinginkan secara terus menerus
- Validasi proses **dilaksanakan pada semua tahap** produksi terutama tahap-tahap kritis yang mempengaruhi mutu produk
- Validasi proses yang dilakukan meliputi **validasi prospektif, validasi konkuren, verifikasi on going, dan pendekatan hibrida**
- Sebelum pelaksanaan validasi proses tetapkan CQA dan CPP dengan **kajian Risiko**

Validasi Metode Analisa

- ✓ Validasi Metode Analisa (VMA) dilakukan pada metode **pengujian kimia dan mikrobiologi**
- ✓ VMA dilakukan untuk membuktikan **keakuratan dan konsistensi**
- ✓ Metode yang sama persis dari kompendia dilakukan pengujian parameter **uji kesesuaian sistem, akurasi, dan presisi**
- ✓ Metode yang **dioptimasi atau modifikasi** dilakukan pengujian parameter uji kesesuaian sistem, akurasi, linieritas dan rentang, presisi, presisi antara, batas kuantitasi, batas deteksi, dan ketangguhan
- ✓ Setelah metode dinyatakan valid dilakukan proses **transfer metode analisa**



Revalidasi



BERKALA

6 Tahun sekali



KECUALI.....

Perubahan signifikan,
dinilai *based on risk*

 BRIN BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL	INSTALASI TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL	Nomor : RIV/ITRR/2023 No. Revisi / Terbitan :0/0 Tgl. Berlaku : Januari 2023 Halaman : 33 dari 38
	RENCANA INDUK VALIDASI TAHUN 2023	

No.	Nama Peralatan	Merek/Model	Serial Number	No. Inventaris	Lokasi	PIC	TAHUN 2023 (BULAN)											
							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
							Semester I						Semester II					
						Sri Setiyowati Ilma D												
35.	Senyawa Bertanda	Sm-153 EDTMP	-	-	CR Gd.13	Chairuman Aulia AB				X	X	X						
36.	Media fill	Gedung 11	-	-	CR Gd.11	PT,KF Sri Setiyowati Ilma D						X						X

Keterangan:

*) Validasi konkuren

Tahapan Validasi Proses

1. Perencanaan dan kajian risiko
2. Protokol validasi proses
3. Pelaksanaan validasi proses
4. Laporan validasi proses

 BRIN BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL	BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL DIREKTORAT PENGELOLAAN FASILITAS KETENAGANUKLIRAN	Nomor : PV/RM 01/ITRR
	PROTOKOL VALIDASI PROSES PEMBUATAN LARUTAN IODIUM-131 ORAL	No. Revisi / Terbitan : 0/0 Tgl Berlaku : 25-01-2023 Halaman : 10 dari 21

G. PELAKSANAAN VALIDASI

Jumlah Bets : 3 buah bets berurutan

- No. Bets : 1.
2.
3.

1. Verifikasi Dokumen Terkait Validasi Proses

No.	DOKUMEN	STATUS		
		Bets I	Bets II	Bets III
1.	Protokol Validasi Proses Pembuatan larutan iodium-131 Oral (PV/RI 01/ITRR)			
2.	SOP Pelulusan Produk Jadi (A.037-P.003/II.6.5/DPFK 1.5-IV/IR 01/2022)			
3.	Checklist Pelulusan Produk (R.001-A.037/II.6.5/DPFK 1.5-V/IR 01/2022)			
4.	SOP Pembuatan Larutan Iodium-131 Oral (T.098-A.031/II.6.5/ITRR 1-IV/IR 00 02/2022)			

 batan	BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA	Nomor : LAP PV/SB/01/TRR
	LAPORAN VALIDASI PROSES PEMBUATAN SENYAWA BERTANDA ¹³¹Sm-EDTMP	Rujukan Protokol : No PV/SB/01/TRR No. Revisi / Terbitan : 0/0 Tgl. Berlaku : 28 Januari 2021 Halaman : 4 dari 14

PELAKSANAAN VALIDASI

Jumlah Batch : 3 buah batch

- No. Batch : 1. Sm.11.G.16.20
2. Sm.20.K.26.20
3. Sm.21.L.10.20

1. Verifikasi Dokumen Terkait Validasi Proses

No	Dokumen	Status		
		Sm.11.G.16.20	Sm.20.K.26.20	Sm.21.L.10.20
1	Formulir Pembersihan Ruang Pembuatan Senyawa Betanda (FM 001 SOP 113.003.003/IR 01/TRR)	√	√	√
2	SOP Pembersihan Ruang Pembuatan Senyawa Betanda (SOP 113.003.003/IR 01/TRR)	√	√	√
3	Formulir Sterilisasi Peralatan Proses (FM 01 SOP 050.03.180/RR 01/TRR 3)	√	√	√

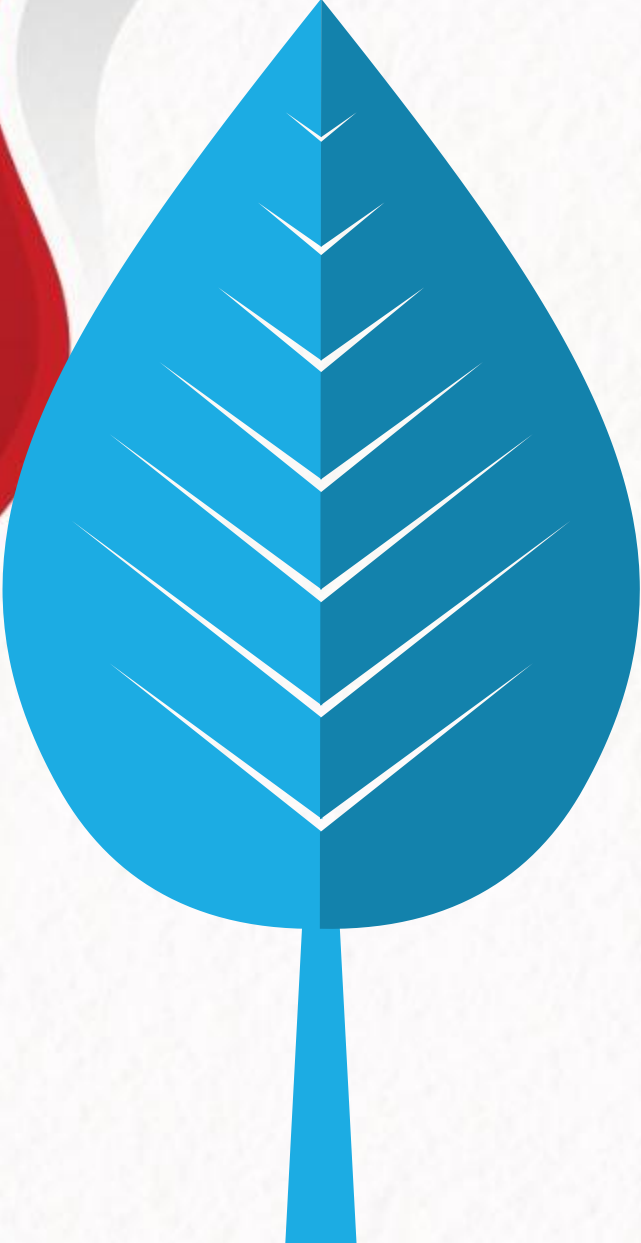
Perencanaan dan Kajian Risiko

- A. Rencana **Validasi Proses** >> WAJIB dituangkan dalam RIV (Rencana Induk Validasi)
- B. Apabila terjadi **perubahan realisasi pelaksanaan** dengan rencana >> perlu dibuat laporan penyimpangan dan dituliskan tindakan preventif dan korektifnya
- C. **Kajian Risiko** >> mencakup justifikasi pemilihan lokasi pengambilan sampel, jumlah titik sampel, jumlah sampel yang diambil, pemilihan CQA, CPP, dsb

CQA dan CPP

Tahapan Proses	CQA	CPP
Sterilisasi vial	Sterilitas	Suhu, waktu, tekanan autoclave
Penimbangan bahan baku	Kebenaran bahan baku yg ditimbang	Kebersihan ruangan
Pembuatan larutan (pencampuran bahan baku dan aqua pro injeksi)	Homogenitas, volume, pH	Lama pencampuran
Penyaringan larutan	Pemerian (kejernihan)	Kesesuaian ukuran filter
Pengisian	Keseragaman volume	Kesesuaian mikropipet
Pengeringan beku	Pemerian	Suhu, waktu, vacuum
<i>Stoppering dan Krimping</i>	Visual, kejernihan, pH, kemurnian radiokimia, sterilitas, endotoksin	Waktu proses
<i>Labeling</i>	Visual kesesuaian label, berat bruto dus	Waktu proses

Protokol Validasi Proses

- 
- A. Protokol Validasi Proses harus diselesaikan **SEBELUM** proses produksi beta validasi dimulai
 - B. Isi Protokol **Validasi Proses** maupun **Verifikasi Proses** setidaknya mencakup poin-poin yang dibahas sebelumnya
 - C. Protokol validasi proses harus ditandatangani oleh :
 - **pelaksana** sebagai pembuat
 - **supervisor validasi/jabatan sejenis**, penanggung jawab produksi, pengembangan, penyimpanan sebagai pemeriksa
 - **manager produksi dan manager pemastian mutu/jabatan sejenis** sebagai approval akhir

Tanggung Jawab

PETUGAS

Menyiapkan protokol kualifikasi, melaksanakan, dan mempersiapkan laporan akhir

SUPERVISOR

Mengawasi pelaksanaan dan verifikasi hasil

ASMAN SISMUT

Memeriksa protokol dan laporan, menyusun protap, menyusun RIV, monitoring dan evaluasi pelaksanaan

ASMAN TERKAIT

Memeriksa protokol dan laporan, mendukung pelaksanaan, berpartisipasi dalam kajian

MANAGER

Mengkaji dan menyetujui protokol, menilai data dan menyetujui laporan hasil pelaksanaan





Kegiatan Validasi Proses

- A. Mengikuti, mengamati, dan mengambil data saat kegiatan penimbangan
- B. Mengikuti, mengamati, dan mengambil data dan sampel pada semua **tahapan produksi produk**
- C. Mengikuti, mengamati, dan mengambil data dan sampel pada **kegiatan pengemasan**
- D. Melakukan **analisa sampel** yang diambil dari tiap tahapan
- E. Melakukan **pengolahan data** dan membuat intrepertasi hasil pengamatan

Penyimpangan selama validasi proses

PENYIMPANGAN

Dilaporkan sesuai prosedur penyimpangan



Hal
Tindakan
Sementara

Kajian
Risiko

Keputusan
CAPA

CAPA sesuai Hasil Kajian Risiko

Penyimpangan validasi

Hal penting

Tanggal
mulai

Tanggal
penyelesaian

Kelengkapan
informasi

Hasil
pengukuran

Hasil
pengolahan
statistik

CQA based
on risk

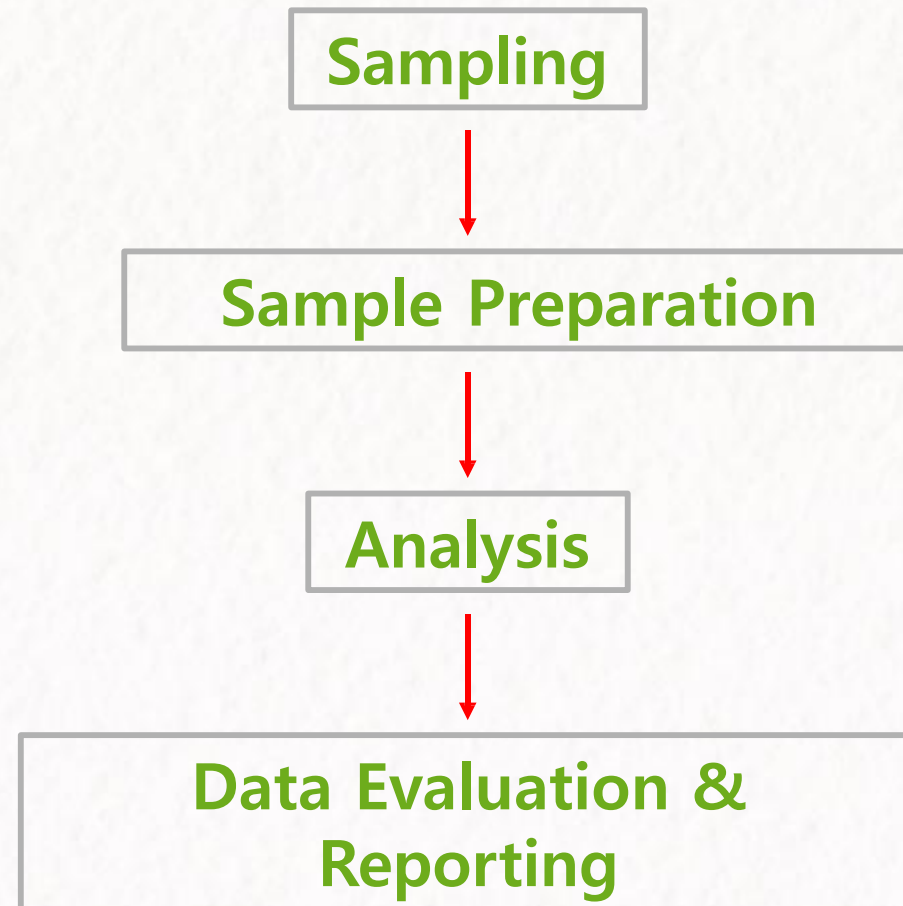
Validasi Metode Analisis (VMA)

Validasi metoda analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya.

Kenapa perlu validasi metode?

1. Agar dihasilkan data yang akurat, konsisten dan terpercaya
2. Memenuhi persyaratan
 - cGMP
 - GLP (Good Laboratory Practices)
 - GCP (Good Clinical Practices)
 - ISO 17025
 - European Norm (EN)
 - FDA (Food and Drug Administration)
 - EPA (Environmental Protection Agency)

Validasi Metode melibatkan keseluruhan prosedur analisis



Verifikasi vs. Validasi

- Compendial vs. Non-compendial Methods
 - Compendial methods @ **Verifikasi**
 - Sasaran @ Prosedur analisis resmi (misal Farmakope)
 - Non-compendial methods @ **Validasi**
 - Sasaran @ Prosedur analisis alternatif

Validasi Metode Analisis

Protokol validasi metoda analisis minimal mencakup :

- Tujuan.
- Acuan.
- Ruang Lingkup.
- Parameter Pengujian.
- Kriteria Penerimaan.
- Prosedur.
- Lembar Kerja.



Verifikasi Metode Analisis

Parameter yang diuji dalam verifikasi metode analisis adalah sebagai berikut :

- Akurasi
- Presisi
- Selektivitas



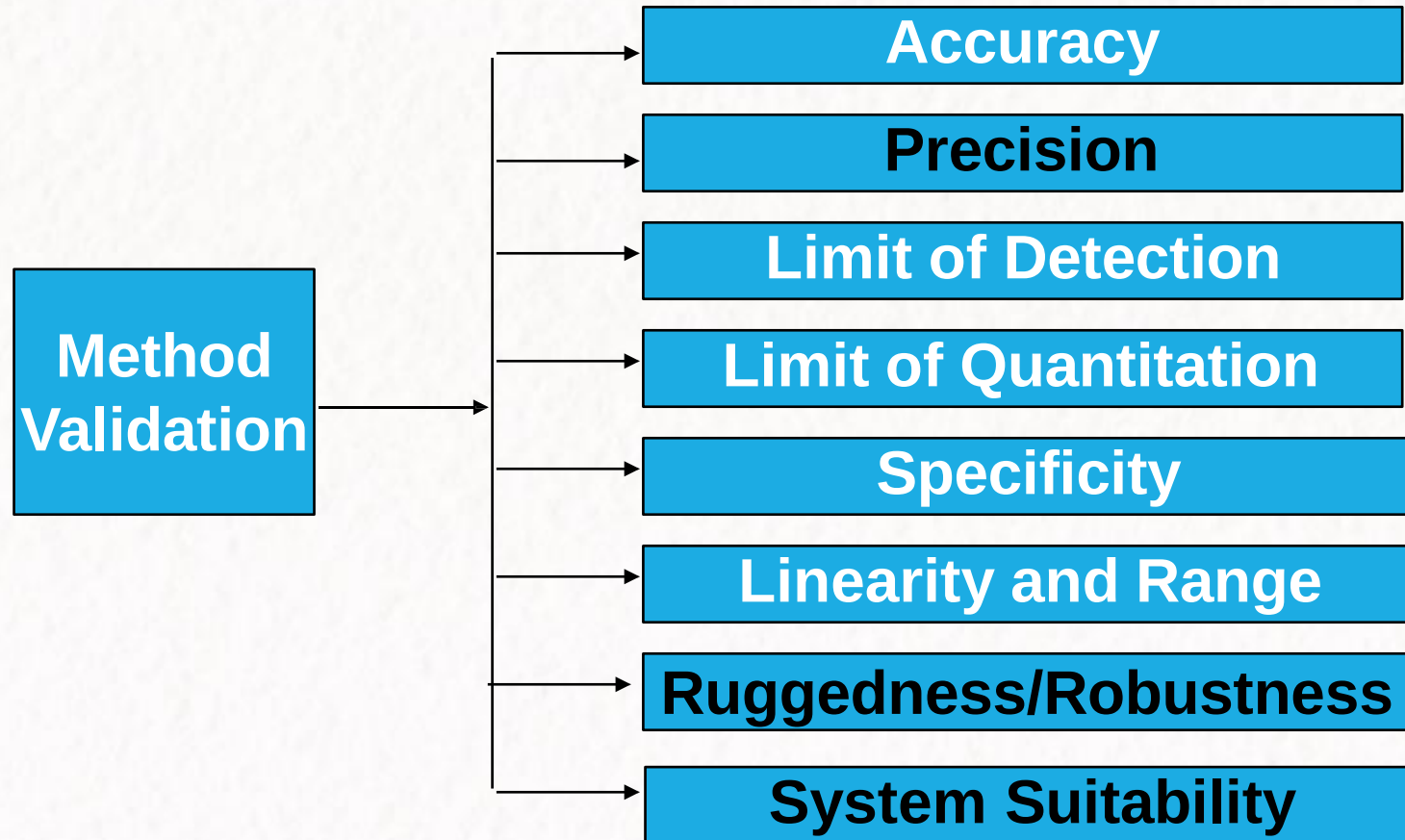
Pengecekan sebelum melakukan validasi metode

- Instrumen
 - kualifikasi dan kalibrasi
- Bahan-bahan
 - Ketersediaan Reference Standards, Reagents, blanko (plasebo)
- Analisis
 - Kualifikasi (Pendidikan, Pelatihan dan Pengalaman)
- Dokumen
 - Dukungan pustaka tentang Prosedur analisis, sifat fisika, sifat kimia dsb.; Protokol Validasi

Langkah-langkah Validasi Metode

1. Bentuk tim terpadu dan tentukan tanggungjawab masing-masing individu
2. Definisikan tujuan dan ruang lingkup
3. Tentukan macam pendekatan, jenis metode dan karakteristik kinerja analitik yang terkait
4. Siapkan SOP validasi
5. Tentukan “acceptance criteria”
6. Tuliskan metode uji
7. Lakukan percobaan pre-validation
8. Pelaksanaan validasi dan evaluasi hasil
9. Pembuatan laporan
10. Penyimpanan arsip

Parameter Validasi: USP and ICH



ICH Validation Characteristics

Table 1 Characteristics to be validated following ICH Q2(R1)

Characteristic	Type of analytical procedure			
	Identification	Testing for impurities		Assay Dissolution Measurement only Content / potency
		Quantitative	Limit	
Accuracy	–	+	–	+
Precision				
Repeatability	–	+	–	+
Intermediate Precision	–	+ ^a	–	+ ^a
Specificity ^b	+	+	+	+
Detection Limit	–	+ ^c	+	–
Quantification Limit	–	+	–	–
Linearity	–	+	–	+
Range	–	+	–	+

– signifies that this characteristic is not normally evaluated

+ signifies that this characteristic is normally evaluated

^ain cases where reproducibility has been tested, intermediate precision is not needed

^black of specificity of one analytical procedure could be compensated by other supporting analytical procedure(s)

^cmay be needed in some cases

EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals

Nic Gillings^{1*}, Sergio Todde², Martin Behe³, Clemens Decristoforo⁴, Philip Elsinga⁵, Valentina Ferrari⁶, Olaug Hjelstuen⁷, Petra Kolenc Peitl⁸, Jacek Koziorowski⁹, Peter Laverman¹⁰, Thomas L. Mindt¹¹, Meltem Ocak¹² and Marianne Patt¹³



Abstract

Background: To fulfil good manufacturing requirements, analytical methods for the analysis of pharmaceuticals for human and veterinary use must be validated. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) has published guidance documents on the requirements for such validation activities and these have been adopted by the European Medicines Agency, The U.S. Food and Drug Administration (FDA) and other regulatory bodies. These guidance documents do not, however, fully address all the specific tests required for the analysis of radiopharmaceuticals. This guideline attempts to rectify this shortcoming, by recommending approaches to validate such methods.

Results: Recommendations for the validation of analytical methods which are specific for radiopharmaceuticals are presented in this guideline, along with two practical examples.

Conclusions: In order to comply with good manufacturing practice, analytical methods for radiopharmaceuticals for human use should be validated.

Keywords: Radiopharmaceuticals, Validation, Radioanalytical methods

Table 2 ICH table adapted to radiopharmaceuticals

Type of analytical procedure	Radioactivity Content (assay)	Radionuclide identity (approx. t _{1/2})	Radionuclide identity (spectrometry)	Radiochemical identity (HPLC/TLC)	Radionuclidic purity (limit test)	Radionuclidic purity (spectrometry after decay)	Radiochemical purity ^a (HPLC/TLC)
Characteristics							
Accuracy	+	-	+	-	+	+	+
Precision (Repeatability)	+	+	-	-	-	(+)	(+)
Intermediate Precision	-	-	-	-	-	(+)	(+)
Specificity	+	+	+	+	+	+	+
Detection Limit	-	-	-	-	+	-	-
Quantification Limit	-	-	-	-	-	+	+
Linearity	+	+	-	-	-	+	+
Range	+	+	-	-	-	+	+

(+) not always possible (e.g. short half life, see text)

^aradioenantiomeric purity measurements should be validated analogously

RANGKUMAN

1. **Jenis-jenis validasi** terdiri dari validasi proses, validasi metode analisa, verifikasi transportasi, validasi pengemasan, validasi pembersihan
2. **Validasi proses** dapat berupa validasi konkuren, validasi tradisional, verifikasi kontinu, pendekatan hibrida, dan verifikasi proses on-going selama siklus hidup produk
3. **RIV** sangat penting untuk menjaga kinerja dari fasilitas, alat dan proses produksi tetap berjalan sesuai dengan SOP dan standar mutu yang ditetapkan

Terima Kasih

Atas Perhatian Anda



B.J. Habibie Building
Jl. M.H. Thamrin 8, Jakarta 10340, Indonesia



www.brin.go.id



Brin Indonesia



@brin_indonesia



@brin.indonesia



Bridging Sciences
Empowering Talents

@dpk brin