

Masukan dapat kami terima paling lambat 31 Oktober 2023
Pemberian masukan dapat dilakukan melalui link
<http://bit.ly/Stabilitas-SK>

RANCANGAN

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
PEDOMAN UJI STABILITAS SUPLEMEN KESEHATAN

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang** : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari suplemen kesehatan yang tidak memenuhi persyaratan keamanan, manfaat, dan mutu perlu pengaturan mengenai uji stabilitas;
- b. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 8 Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 32 Tahun 2022 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Suplemen Kesehatan, terkait uji stabilitas untuk pemenuhan kriteria mutu Suplemen Kesehatan, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Uji Stabilitas Suplemen Kesehatan.
- 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);
4. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 32 Tahun 2022 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Suplemen Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 1320);

MEMUTUSKAN

- Menetapkan** : **PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN UJI STABILITAS SUPLEMEN KESEHATAN.**

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Suplemen Kesehatan adalah produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi, memelihara, meningkatkan dan/atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan/atau efek fisiologis, mengandung satu atau lebih bahan

- berupa vitamin, mineral, asam amino dan/atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasi dengan tumbuhan.
2. Pelaku Usaha adalah badan usaha yang berbentuk badan hukum atau bukan badan hukum yang didirikan dan berkedudukan dalam wilayah hukum Negara Kesatuan Republik Indonesia, baik sendiri maupun bersama-sama menyelenggarakan kegiatan usaha dalam bidang Suplemen Kesehatan.
 3. Produk Jadi adalah produk yang telah melalui seluruh tahap proses pembuatan Suplemen Kesehatan.
 4. Badan Pengawas Obat dan Makanan yang selanjutnya disingkat BPOM adalah Lembaga pemerintah nonkementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang pengawasan Obat dan Makanan.
 5. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Pasal 2

- (1) Suplemen Kesehatan yang beredar di wilayah Indonesia harus memenuhi kriteria mutu.
- (2) Kriteria mutu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dipenuhi dengan uji stabilitas terhadap Produk Jadi yang dilakukan pada suhu dan kelembaban zona IVb.
- (3) Dalam hal produk tidak stabil sesuai dengan zona IVb sebagaimana dimaksud pada ayat (2), atau karakteristik produk tidak stabil berdasarkan kajian literatur, Pelaku Usaha harus memberikan justifikasi dan melakukan pengujian stabilitas pada suhu dan kelembaban yang sesuai.

Pasal 3

- (1) Pelaku Usaha dalam melaksanakan uji stabilitas harus sesuai dengan Pedoman Uji Stabilitas Suplemen Kesehatan.
- (2) Pedoman Uji Stabilitas Suplemen Kesehatan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) memuat:
 - a. desain uji stabilitas
 - b. evaluasi; dan
 - c. pernyataan pada penandaan
- (3) Pedoman Uji Stabilitas Suplemen Kesehatan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 4

- (1) Pelaksanaan uji stabilitas sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) dilakukan pada laboratorium internal industri yang telah memiliki sertifikat cara pembuatan yang baik.
- (2) Dalam hal industri tidak mempunyai laboratorium sebagaimana dimaksud pada ayat (1), pengujian dapat dilakukan di laboratorium yang terakreditasi.

Pasal 5

Peraturan Badan ini mulai berlaku 1 (satu) tahun sejak tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ASEP N. MULYANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN NOMOR

RANCANGAN

Lampiran
Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan
Republik Indonesia
Nomor Tahun
Tentang Pedoman Uji Stabilitas Suplemen Kesehatan

I. Pendahuluan

1.1. Prinsip Umum

Stabilitas merupakan faktor penting dalam mutu suplemen kesehatan, yang ditentukan melalui rangkaian pengujian, ditujukan untuk memastikan produk jadi dalam sistem kemasan yang digunakan dan disimpan pada kondisi penyimpanan sesuai dengan spesifikasi sampai dengan masa simpan yang telah ditentukan.

Stabilitas suplemen kesehatan yang tidak memadai dapat menyebabkan perubahan pada karakteristik fisik, kimiawi, dan mikrobiologi.

Uji stabilitas suplemen kesehatan dilaksanakan untuk menentukan masa simpan produk jadi beserta sistem kemasannya dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan.

Kondisi umum untuk uji stabilitas jangka panjang (*long term*) di wilayah ASEAN berada dalam zona IV B dengan suhu 30°C dan kelembaban relatif 75%.

1.2. Tujuan

Pedoman ini merupakan acuan pokok dalam pelaksanaan uji stabilitas produk jadi suplemen kesehatan, dengan berdasarkan pertimbangan ilmiah dan karakteristik produk yang diuji. Dalam pedoman ini mencakup juga desain reduksi yaitu *bracketing* atau *matrixing*.

1.3. Pengertian Umum

1. Uji Stabilitas adalah Pengujian secara jangka panjang (*real time*) dan dipercepat (*accelerated*) dilakukan pada betas sesuai dengan protokol uji stabilitas yang telah ditentukan atau untuk konfirmasi uji ulang periode dari suatu zat atau masa simpan (*shelf-life*) produk jadi.
2. Uji Stabilitas Dipercepat (*Accelerated*) adalah Desain uji yang dirancang dengan meningkatkan laju degradasi kimia atau perubahan fisik dari produk jadi, menggunakan kondisi penyimpanan berlebih sebagai bagian dari uji stabilitas formal.
3. Uji Stabilitas Jangka Panjang (*Real Time*) adalah Uji stabilitas pada kondisi penyimpanan yang direkomendasikan untuk periode tes ulang atau masa simpan (*shelf life*) yang diajukan (atau disetujui) pada penandaan.
4. Protokol Uji Stabilitas adalah Dokumen yang menjelaskan alasan, tujuan, metodologi, dan metode statistik dari uji stabilitas yang menentukan syarat dan kondisi di mana uji stabilitas harus dilaksanakan.
5. Masa Simpan adalah Periode waktu dimana produk diharapkan masih memenuhi spesifikasi yang disetujui apabila disimpan dalam kondisi sesuai yang tertera pada penandaan.
6. Kondisi Penyimpanan adalah Kondisi yang ditujukan untuk penyimpanan produk jadi, ditetapkan pada label wadah berdasarkan uji stabilitas.
7. Tanggal Kedaluwarsa adalah Tanggal yang ditulis pada label atau wadah produk jadi untuk menunjukkan batas waktu betas produk yang diperkirakan tetap dalam spesifikasi waktu simpan (*shelf-life*) yang disetujui apabila disimpan dalam kondisi yang telah ditetapkan.
8. Spesifikasi adalah parameter uji yang merujuk pada prosedur analisis dan kriteria keberterimaan yang ditetapkan dalam batasan angka, rentang atau kriteria lain untuk setiap pengujian.

9. Bets adalah Besaran jumlah produk jadi yang dibuat dalam satu kali proses produksi dan berasal dari formulasi yang memiliki karakter dan mutu yang seragam (inti dari bets pembuatan adalah homogenitas/keseragaman).
10. Bets skala pilot adalah Bets dari suatu bahan atau produk yang diproduksi dengan prosedur lengkap yang mewakili dan menggambarkan cara pembuatan untuk diterapkan pada bets produksi. Pada umumnya satu skala pilot paling sedikit 1/10 dari skala produksi.
11. Bets skala primer adalah Bets produksi produk dengan prosedur lengkap yang mewakili cara pembuatan untuk bets produksi. Skala primer dapat dihitung antara 10%-100% dari skala produksi.
12. Bets skala produksi adalah Bets dari produksi produk pada skala produksi yang menggunakan peralatan dalam fasilitas produksi sesuai dengan kapasitas produksi.
13. Sistem Kemasan (wadah dan tutup) adalah seluruh bagian pengemas yang digunakan untuk melindungi bentuk sediaan, termasuk bahan kemas primer dan bahan kemas sekunder, bila bahan kemas sekunder diperuntukan sebagai perlindungan tambahan. Sistem kemasan dapat diartikan sama dengan sistem wadah dan tutup.
14. Wadah *impermeable* (kedap) adalah Wadah yang memberikan perlindungan permanen terhadap keluar masuknya gas atau cairan misal tabung aluminium yang tersegel untuk sediaan padat.
15. Penetapan kadar adalah suatu prosedur pengujian untuk mengukur atau menentukan jumlah bahan aktif atau marker dalam produk jadi.
16. Disintegrasi adalah Kecepatan hancur atau terurainya tablet atau kapsul dalam waktu tertentu yang dihitung saat dimasukkan dalam media cair dan diuji dalam kondisi sesuai dengan referensi seperti Farmakope.
17. Disolusi adalah jumlah bahan aktif yang terlarut dalam waktu tertentu, dinyatakan dalam persentase terhadap jumlah yang tercantum pada label produk/penandaan.
18. Kekerasan adalah kekerasan dari sediaan tablet yang diukur melalui besar kekuatan yang dibutuhkan untuk menghancurkan sediaan tersebut.
19. Kadar air adalah ukuran kandungan air dari produk pada kondisi udara dengan kelembaban relatif dan suhu tertentu.
20. Cemar mikroba adalah jumlah mikroorganisme dalam produk, termasuk bakteri, ragi dan jamur.
21. pH adalah tingkat keasaman atau kebasaan suatu larutan. pH merupakan logaritma negatif (basis 10) dari konsentrasi ion hidrogen (ekuivalen per liter). Nilai pH larutan netral adalah 7. Larutan asam memiliki pH kurang dari 7, sementara larutan basa memiliki pH lebih dari 7 sampai dengan 14.
22. Kekentalan (viskositas) adalah kecenderungan cairan untuk menahan laju aliran karena adanya daya tarik molekul (kohesi). Hal ini merupakan sifat cairan berkaitan dengan alirannya yang tertahan.
23. Resuspendibilitas adalah kemampuan tersuspensikan kembali sediaan dalam bentuk suspensi (setelah didiamkan beberapa saat atau setelah padatnya mengendap).
24. Data pendukung adalah data yang digunakan sebagai justifikasi dari selain uji stabilitas formal. Data pendukung dapat berupa antara lain, perubahan prosedur analisis, pengajuan periode uji ulang atau perubahan masa simpan (*shelf-life*), perubahan pernyataan penyimpanan pada label, atau perubahan ilmiah lainnya.
25. *Bracketing* adalah desain uji stabilitas berupa desain reduksi dimana sampel dari faktor desain tertentu yang ekstrim, contoh dosis, ukuran wadah/isi, diuji pada semua titik waktu seperti pada desain lengkap.
26. *Matrixing* adalah desain uji stabilitas berupa desain reduksi dimana sebagian sampel yang dipilih dari seluruh sampel yang ada dari semua kombinasi faktor, diuji pada titik waktu yang telah ditentukan.

II. Desain Uji Stabilitas

Desain uji stabilitas dirancang berdasarkan sifat dan karakteristik produk uji, meliputi:

- 2.1. Pemilihan bets
- 2.2. Spesifikasi
- 2.3. Frekuensi pengujian
- 2.4. Kondisi penyimpanan
- 2.5. Sistem kemasan (wadah dan tutup)

2.1. Pemilihan Bets

Data stabilitas harus tersedia untuk Suplemen Kesehatan yang akan diedarkan, serta diperoleh dari formula yang sama dan bentuk sediaan dengan sistem kemasan yang sama. Pemilihan bets harus memenuhi ketentuan:

- 2.1.1. Sekurang-kurangnya 2 bets, berasal dari skala pilot, skala primer, skala produksi atau kombinasinya.
- 2.1.2. Bets dari proses pembuatan produk yang digunakan sebagai produk uji stabilitas, harus mewakili proses produksi dan memiliki kualitas yang sama dengan spesifikasi bets produk yang akan diedarkan.
- 2.1.3. Uji stabilitas yang dilakukan harus menunjukkan dosis (*strenghts*) produk jadi dan/atau tipe sistem kemasan yang digunakan pada produk jadi, kecuali bila menggunakan *bracketing/matrixing*.

2.2. Spesifikasi

- 2.2.1. Uji stabilitas Suplemen Kesehatan harus meliputi pengujian fisika, kimia dan mikrobiologi, yang dapat mengalami perubahan selama penyimpanan serta cenderung mempengaruhi mutu produk.
- 2.2.2. Spesifikasi meliputi daftar parameter uji, referensi prosedur analitik dan kriteria keberterimaan termasuk kriteria untuk pelulusan dan masa simpan. Kriteria masa simpan diperoleh berdasarkan semua data stabilitas yang ada. Spesifikasi dan contoh parameter uji dapat dilihat dalam tabel 1.

Tabel 1. Spesifikasi Parameter Uji

Spesifikasi	Parameter Uji
Uji fisik	<ul style="list-style-type: none">• Organoleptik• Disintegrasi/waktu hancur• Disolusi• Viskositas• pH• Resuspendibilitas (untuk sediaan suspensi)
Uji kimia	<ul style="list-style-type: none">• Penetapan kadar• Kadar air
Uji mikrobiologi	<ul style="list-style-type: none">• Cemaran mikroba• <i>Viable cell count</i> (untuk sediaan mengandung probiotik)

Parameter uji yang dilakukan pada bentuk sediaan produk jadi suplemen kesehatan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Parameter Uji Stabilitas Suplemen Kesehatan

Parameter Uji Bentuk Sediaan	Organoleptik	Kadar Air	Disintegrasi (waktu hancur)	***Disolusi	Viskositas	pH	Cemaran Mikroba	Penetapan kadar	Penetapan Kadar Alkohol*	Resuspendibilitas
Serbuk, serbuk instan, serbuk efervesen	√	√	√**				√	√		
Tablet, Kaplet, Kapsul	√	√	√	√			√	√		
Tablet/Kaplet efervesen	√	√	√				√	√		
Tablet/Kaplet kunyah	√	√	√**				√	√		
Kapsul lunak	√		√				√	√		
<i>Gummy chewable</i>	√	√					√	√		
Lembar film	√	√		√			√	√	√	
Oral gel	√				√	√	√	√	√	
Cairan oral: - Larutan - Emulsi - Sirup - Suspensi - Spray oral	√ √ √ √ √				√ √ √ √	√ √ √ √	√ √ √ √	√ √ √ √	√ √ √ √	√

Keterangan:

* produk mengandung bahan hasil fermentasi

** waktu terdispersi

*** produk yang memiliki pelepasan zat aktif terkontrol

Penetapan kadar bahan aktif mengacu pada ketentuan persyaratan mutu suplemen kesehatan.

2.2.3. Untuk produk yang mengandung bahan yang tidak diketahui markernya, parameter fisik dapat digunakan sebagai indikator pengganti, dengan syarat parameter tersebut dapat dijustifikasi. Parameter fisik dari produk jadi dapat diperiksa dengan sekurang-kurangnya salah satu dari metode pengujian berikut:

- a. Organoleptis yaitu melakukan pemeriksaan fisik secara umum; atau
- b. Kriteria ilmiah lain yang valid, misal bentuk kristal, hablur, atau rotasi optik.

2.2.4. Produk yang mengandung kombinasi beberapa bahan aktif, meskipun tidak perlu dilakukan pengujian terhadap semua bahan tersebut, harus dilakukan pengujian terhadap salah satu bahan aktif. Pada beberapa kasus, pengujian dapat dilakukan pada lebih dari satu bahan aktif atau marker pengganti, yang diketahui rentan/peka terhadap perubahan selama penyimpanan, dan memiliki potensi mempengaruhi kualitas produk kombinasi serta harus diberikan justifikasi yang valid.

2.3. Frekuensi Pengujian

Uji stabilitas dilakukan dengan studi *real time* (jangka panjang) dan *accelerated* (dipercepat). Pada kedua studi uji stabilitas tersebut, frekuensi pengujian harus cukup memberikan profil stabilitas produk jadi.

Tabel 3. Frekuensi Pengujian pada Uji Stabilitas.

Kondisi Penyimpanan	Frekuensi Pengujian
Uji stabilitas jangka panjang (<i>real time</i>)	Bulan ke- 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, dan setiap tahun hingga masa simpan
Uji stabilitas dipercepat (<i>accelerated</i>)	Bulan ke- 0, 3 dan 6

- 2.3.1. Frekuensi pengujian untuk kondisi penyimpanan pada uji stabilitas jangka panjang (*real time*), umumnya dilakukan tiap 3 bulan pada tahun pertama; tiap 6 bulan pada tahun kedua dan setahun sekali pada tahun berikutnya hingga masa simpan yang telah ditetapkan.
- 2.3.2. Frekuensi pengujian untuk kondisi penyimpanan pada uji stabilitas dipercepat (*accelerated*), dilakukan pada minimal 3 (tiga) titik waktu, termasuk pada titik awal dan akhir, misal uji stabilitas dilakukan dalam periode 6 bulan maka rekomendasi frekuensi pengujian ditetapkan pada bulan ke-0; bulan ke-3 dan bulan ke-6.
- 1) Jika berdasarkan pada uji pengembangan produk, hasil uji dipercepat dapat memperkirakan adanya kecenderungan kriteria perubahan yang signifikan, seperti hasil uji di luar spesifikasi yang telah ditetapkan, maka perlu dilakukan pengujian tambahan dengan menambahkan jumlah sampel untuk titik masa terakhir atau menambahkan titik waktu ke-4 dalam desain uji.
 - 2) Apabila perubahan signifikan tersebut terjadi dalam masa 3 bulan pertama dari kondisi penyimpanan dengan stabilitas dipercepat, maka perlu justifikasi yang menyatakan pengaruh yang akan timbul akibat paparan singkat di luar kondisi penyimpanan yang tertera pada label, misal selama pengangkutan/pengiriman (*shipping*) atau penanganan produk (*handling*). Bila perlu, justifikasi didukung dengan uji pada satu betas produk dengan periode kurang dari 3 bulan dan frekuensi pengujian yang lebih banyak dari ketentuan. Jika suatu perubahan signifikan terjadi dalam waktu 3 bulan pertama, maka uji terhadap produk tidak perlu dilanjutkan dan masa simpan ditetapkan berdasarkan data uji stabilitas jangka panjang (*real time*).
 - 3) Jika perubahan yang signifikan terjadi pada pengujian antara 3 dan 6 bulan dalam kondisi penyimpanan dengan stabilitas dipercepat, masa simpan ditetapkan berdasarkan data uji stabilitas jangka panjang (*real time*).

2.4. Desain Reduksi (*Matrixing* atau *Bracketing*)

Desain reduksi, yaitu *matrixing* atau *bracketing*, merupakan pengurangan frekuensi pengujian dimana beberapa faktor kombinasi tidak dilakukan uji dan diberikan justifikasi. Desain reduksi dapat digunakan untuk memperkirakan masa simpan. Desain reduksi ditetapkan dan diberikan justifikasi melalui kajian risiko.

Potensi risiko harus dipertimbangkan untuk menetapkan masa simpan lebih pendek dibandingkan dengan data yang diperoleh dari desain studi lengkap karena berkurangnya jumlah data yang dikumpulkan.

2.4.1. *Matrixing*

- a. Desain studi *Matrixing* tidak dapat diterapkan untuk mengurangi parameter uji, namun alternatif desain matriks untuk parameter uji yang berbeda dapat dilakukan jika disertai dengan justifikasi.
- b. Pemilihan sampel uji dengan melakukan identifikasi terhadap bets yang berbeda, dosis yang berbeda, ukuran yang berbeda dari sistem kemasan yang sama ataupun dari sistem pengemasan yang berbeda. Bila sistem pengemasan sekunder memengaruhi stabilitas produk, desain studi *matrixing* dilakukan terhadap sistem kemas tersebut.
- c. Pada saat pelaksanaan, kondisi penyimpanan harus diperlakukan sesuai dengan desain studi.
- d. Contoh desain studi *matrixing* dengan 2 (dua) model dosis (D1 dan D2) dapat dilihat pada tabel 4 dan tabel 5. Pada desain studi *Matrixing* (contoh pada tabel 5), sebagian sampel pada bulan ke-12 dan ke-36 diuji untuk semua kombinasi faktor. Dengan desain ini, stabilitas dari titik sampel pada bulan ke-3, ke-6, ke-9, ke-18, ke-24, dianggap memiliki stabilitas yang sama dengan sampel pada titik waktu bulan ke-12 dan ke-36.

Tabel 4. Contoh Desain Studi *Matrixing* pada Titik Masa untuk Produk dengan Kekuatan “Reduksi Setengah”

Titik Masa (Bulan)		0	3	6	9	12	18	24	36
Dosis	D1	Bets 1	T	T	T	T		T	T
		Bets 2	T		T		T		T
D2	D1	Bets 1	T		T	T		T	T
		Bets 2	T	T		T	T	T	T

T: uji sampel

Minimal 6 dari 12 titik masa

Minimal 4 dari 8 titik masa

Tabel 5. Contoh Desain Studi *Matrixing* pada Titik Masa untuk Produk dengan Kekuatan “Reduksi Sepertiga”

Titik Masa (Bulan)		0	3	6	9	12	18	24	36
Dosis	D1	Bets 1	T	T	T	T	T	T	T
		Bets 2	T	T	T		T		T
D2	D1	Bets 1	T		T	T	T	T	T
		Bets 2	T	T		T	T	T	T

T: uji sampel

Minimal 8 dari 12 titik masa

Minimal 6 dari 8 titik masa

Titik Masa (Bulan)			0	3	6	9	12	18	24	36
Dosis	D1	Bets 1	T	T		T	T	T	T	T
		Bets 2	T	T	T		T	T		T
	D2	Bets 1	T		T	T	T	T		T
		Bets 2	T	T		T	T		T	T
	D3	Bets 1	T		T	T	T	T	T	T
		Bets 2	T	T		T	T		T	T

T: uji sampel

Minimal 12 dari 18 titik masa

Minimal 8 dari 12 titik masa

Penggunaan istilah reduksi setengah dan reduksi sepertiga merupakan strategi pengurangan yang awalnya diterapkan pada desain uji lengkap. Reduksi setengah adalah menghilangkan 1 (satu) dari 2 (dua) titik waktu dalam desain uji lengkap, sedangkan reduksi sepertiga adalah menghilangkan 1 (satu) dari 3 (tiga) titik waktu.

Pengurangan/reduksi seperti pada contoh tabel 4 dan tabel 5 dilakukan karena pengujian lengkap dari semua kombinasi faktor identifikasi disertakan dalam beberapa titik waktu. Dalam contoh ini adalah pengujian lengkap yang dilakukan pada awal (bulan ke-0), titik waktu bulan ke-12, dan akhir (bulan ke-36).

2.4.2. Bracketing

Desain studi *Bracketing*, diasumsikan bahwa dengan desain tersebut, uji stabilitas dari faktor ekstrim telah dapat mewakili stabilitas dari semua *intermediate level*. Contoh desain studi *bracketing* dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Contoh Desain Studi Bracketing

Dosis		50 mg			75 mg			100 mg		
Bets		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Ukuran Wadah	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

T: uji sampel

- Sampel dalam tabel di atas untuk contoh produk dengan 3 jenis dosis dengan 3 jenis ukuran kemasan (P1, P2 dan P3). Dalam tabel itu, faktor ekstrim diwakili pada kemasan wadah jenis *high-density polyethylene* (HDPE) berukuran 15 mL (P1) dan 500 mL (P3). Bets dari tiap kombinasi tersebut harus diuji pada titik masa seperti dalam desain lengkap.
- Dosis 75 mg dan ukuran kemasan 100 mL (P2) adalah *intermediate level* dari contoh desain *bracketing* di atas, uji stabilitas diwakili oleh uji stabilitas dari faktor ekstrim. Apabila analisa statistika menunjukkan hasil stabilitas yang berbeda (pada dosis atau

kemasan) untuk faktor ekstrim (P1 dan P3), maka dosis dan kemasan pada *intermediate level* (P2) dianggap tidak stabil. Contoh, dari tabel desain di atas, P1 ditemukan kurang stabil dibandingkan P3 maka masa simpan P2 tidak boleh melebihi dari P1, serta tidak dibolehkan interpolasi antara P1 dan P3.

2.5. Kondisi Penyimpanan

- 2.5.1. Secara umum, produk jadi harus dievaluasi pada kondisi penyimpanannya (dengan toleransi yang tepat), diuji stabilitasnya pada suhu penyimpanan sesuai rekomendasi, sensitivitas terhadap kelembaban atau potensi kehilangan pelarut (menguap). Pemilihan kondisi penyimpanan dan lama uji stabilitas mencakup penyimpanan, pengiriman dan sesaat sebelum digunakan seperti rekonstitusi atau pengenceran sesuai dengan yang tertera pada penandaan.
- 2.5.2. Rekomendasi kondisi spesifik terhadap suhu dan kelembaban relatif yang diterapkan pada penyimpanan dalam uji stabilitas dan jenis sistem kemasan, ditetapkan berdasarkan karakteristik produk dan jenis kemasan primer yang digunakan. Kondisi penyimpanan dapat dilihat pada tabel 7.
Zone iklim di Indonesia masuk ke dalam zone IV B: panas dan lembab.

Tabel 7. Kondisi Penyimpanan Produk

Jenis Uji/Sistem Kemasan	Kondisi Penyimpanan
Produk dengan kemasan primer yang permeabel terhadap uap air	30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH
Produk dengan kemasan primer yang impermeabel terhadap uap air	30°C ± 2°C
Uji dipercepat (<i>accelerated</i>)	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH

- 2.5.3. Jika data yang diajukan berdasarkan pada kondisi dibawah kondisi yang dipersyaratkan (misal 30°C/65% RH), maka data tersebut harus dilengkapi dengan data dukung untuk memenuhi evaluasi secara ilmiah. Faktor yang harus diperhatikan mencakup:
- Adanya ketidakstabilan
 - Ketersediaan data uji stabilitas dipercepat
 - Jenis sistem kemasan yang digunakan
- 2.5.4. Kondisi penyimpanan lain yang diijinkan, disertai dengan justifikasi, sebagai contoh meliputi kondisi berikut:
- Produk yang sensitif terhadap panas, harus disimpan dalam kondisi suhu rendah sehingga suhu tersebut digunakan untuk kondisi penyimpanan jangka panjang.
 - Produk yang mengandung bahan aktif kurang stabil dan memiliki formula yang tidak sesuai untuk uji pada penyimpanan suhu tinggi (termasuk produk suplemen kesehatan yang mengandung probiotik), perlu dilakukan uji stabilitas jangka panjang (*real time*).
 - Bila menggunakan kondisi suhu rendah, uji dipercepat dalam 6 bulan harus dilakukan pada suhu minimal 15°C di atas suhu penyimpanan yang ditentukan, demikian pula dengan kelembaban relatif pada suhu tersebut. Contoh, suatu produk yang disimpan pada lemari es

(*refrigerator*) dalam waktu lama, uji dipercepat harus dilakukan pada $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$. Kondisi uji jangka panjang ditetapkan dan dinyatakan pada penandaan/label dan masa simpan (masa kedaluwarsa).

Jenis kondisi penyimpanan yang direkomendasikan untuk uji stabilitas produk dengan penyimpanan dalam lemari es (*refrigerator*), dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Jenis Kondisi Penyimpanan yang direkomendasikan untuk produk dalam lemari es (*refrigerator*)

Uji	Kondisi Penyimpanan
Uji stabilitas jangka panjang (<i>Real Time</i>)	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$
Uji stabilitas dipercepat (<i>Accelerated</i>)	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$

d. Produk dengan perubahan secara fisik atau kimiawi pada kondisi dibawah suhu penyimpanan, seperti suspensi atau emulsi.

2.5.5. Data dari uji dipercepat dapat digunakan untuk evaluasi efek paparan singkat dari kondisi penyimpanan di luar kondisi yang tertera pada penandaan, seperti selama pengiriman.

2.5.6. Data yang diperoleh dari uji stabilitas dipercepat dan uji stabilitas jangka panjang (*real time*), dapat digunakan untuk memberikan justifikasi dalam ekstrapolasi interim masa simpan. Namun, masa simpan yang sebenarnya harus ditentukan berdasarkan data stabilitas jangka panjang (*real time*) dan sesuai dengan kondisi penyimpanan yang direkomendasikan.

2.6. Sistem Kemasan (Wadah dan Tutup)

2.6.1. Pengujian stabilitas harus dilakukan pada produk yang dikemas pada sistem kemasan primer sesuai dengan yang akan dipasarkan termasuk kemasan sekunder.

2.6.2. Sistem kemasan dapat dikelompokkan berdasarkan pada sifatnya terhadap kelembaban, yaitu:

a. Impermeabel

Kemasan yang tahan terhadap kelembaban karena tidak mudah dipenetrasi uap air. Produk jadi yang dikemas dalam kemasan primer yang impermeabel, tidak perlu diuji pada kondisi kelembaban tinggi. Kemasan yang termasuk dalam jenis ini, antara lain:

- 1) aluminium/blister aluminium,
- 2) *High Density Polyethylene* (HDPE), atau
- 3) botol kaca dengan penutup logam atau penutup HDPE.

b. Permeabel

Kemasan yang tidak tahan terhadap kelembaban karena mudah dipenetrasi uap air. Produk yang dikemas dalam kemasan primer yang permeabel, harus dipertimbangkan stabilitas isi produk dalam kondisi kelembaban yang tinggi. Kelembaban dapat memberikan efek yang tidak diinginkan terhadap stabilitas dari isi produk jadi secara kimia dan fisika. Beberapa contoh kemasan yang bersifat permeabel, antara lain:

- 1) blister *polyvinyl chloride* (PVC),
- 2) botol *low density polyethylene* (LDPE),
- 3) gelas atau botol HDPE dengan penutup *polypropylene*.

2.6.3. Perbedaan permeabilitas pada bahan kemasan harus diperhatikan, seperti efek dari kelembaban yang tinggi pada bentuk sediaan padat dalam kemasan permeabel, harus didukung oleh data dan indikasi, serta menambahkan kalimat pada penandaan yaitu "simpan pada tempat yang kering" atau "lindungi dari kelembaban".

Seluruh informasi pada angka 2.1 sampai dengan 2.6 dituangkan dalam bentuk Protokol Uji Stabilitas Suplemen Kesehatan sebagaimana tertuang dalam contoh pada format berikut.

Tabel 9. Contoh Protokol Uji Stabilitas

PROTOKOL UJI STABILITAS NAMA PRODUK...			
Nama Perusahaan	Nama Dokumen	<i>Protokol Stabilitas</i>	
	Nomor Dokumen	Nomor revisi	Nomor revisi
1. LEMBAR PENGESAHAN			
Disusun oleh:			
Nama	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
.....
Diperiksa oleh:			
Nama	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
.....
Disetujui oleh:			
Nama	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
.....
2. TUJUAN (menjelaskan tujuan dan latar belakang pelaksanaan uji stabilitas ini)			
3. DESAIN UJI			
3.1 Informasi Produk			
Nama produk	:		
No.Bets	:	1.XXXX01 2.XXXX02	
Besar bets	:		
Bentuk sediaan	:		
Kemasan	:	Primer: Sekunder:	
Isi kemasan	:		
Kondisi penyimpanan	:		
Lokasi pabrik/industri	:		

Nama Perusahaan	Nama Dokumen	<i>Protokol Stabilitas</i>	
		
	Nomor Dokumen	Nomor revisi	Nomor Dokumen

3.2 Formula Produk Jadi

Nama Bahan	Jumlah	Fungsi
.....
.....

3.3 Sistem Kemasan

a. Kemasan Primer

Nama Bahan	Deskripsi
.....
.....

b. Kemasan Sekunder

Nama Bahan	Deskripsi
.....
.....

4. KRITERIA DAN PARAMETER UJI STABILITAS

Parameter Uji*	Spesifikasi	Metoda Analisis	Jumlah Sampel
Uji Fisika
Uji Kimia
Uji Mikrobiologi

* Parameter uji sesuai dengan bentuk sediaan sebagaimana dijelaskan pada tabel 2 dalam pedoman ini

5. RENCANA PEMERIKSAAN/PENGUJIAN

Penyimpanan		Tanggal Pelaksanaan	
Periode	Kondisi	Nomor Bets XXXX01	Nomor Bets XXXX02
Awal (bulan ke-0)	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		
Bulan ke-1	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		
Bulan ke-3	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		
Bulan ke-6	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		
Bulan ke-9	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		
Bulan ke-12	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		
Bulan ke-18	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		
Bulan ke-24	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		
Bulan ke-36	<i>Accelerated</i>		
	<i>Real time</i>		

6. LABORATORIUM PENGUJIAN

(dijelaskan tempat laboratorium pengujian sesuai dengan ketentuan)

Nama Perusahaan	Nama Dokumen	Protokol Stabilitas	
		
	Nomor Dokumen	Nomor revisi	Nomor revisi

7. LAMPIRAN Laporan			

III. Evaluasi

Pendekatan secara sistematis harus dilakukan dalam laporan dan evaluasi terhadap informasi stabilitas, mencakup hasil dari pengujian secara fisika, kimia, dan mikrobiologi. Seluruh evaluasi harus memperhatikan tidak hanya pada pengujian, tetapi juga terhadap parameter uji lain. Kemungkinan perubahan dari protokol dalam hal penyimpanan dan alasan pemilihan variabel yang akan diuji, harus dinyatakan dalam laporan.

Laporan hasil uji stabilitas dapat mengacu pada contoh format tabel 10.

Tabel 10. Contoh Laporan Hasil Uji Stabilitas

LAPORAN HASIL UJI STABILITAS									
Nama Produk	:	Kondisi Penyimpanan	:						
Bentuk Sediaan	:	No. Bets	:						
Kekuatan	:	Tanggal Pembuatan	:						
Kemasan	:	Tanggal Pelaporan	:						
Ukuran Kemasan	:	Waktu Pengujian	:						
Parameter Uji	Kriteria Keberterimaan	Hasil Pada Frekuensi Uji (Bulan)							
		0	3	6	9	12	18	24	...
Organoleptik									
Kadar Air									
Disintegrasi/Waktu hancur									
Disolusi									
Viskositas									
pH									
Cemaran Mikroba									
Penetapan Kadar (\pm ..%)									
Penetapan Kadar Alkohol									
Resuspendibilitas									
Kesimpulan:									
Masa kedaluwarsa (<i>shelf life</i>):									
Kondisi penyimpanan:									
Disiapkan oleh:			Diperiksa oleh:			Disetujui oleh:			
.....					

IV. Pernyataan Pada Penandaan

Kondisi penyimpanan meliputi suhu, cahaya dan kelembaban, yang dinyatakan pada penandaan, harus berdasarkan dari evaluasi stabilitas produk. Pernyataan perhatian umum, seperti “harus terlindung dari cahaya” dan/atau “simpan dalam tempat yang kering” dapat ditambahkan tetapi tidak harus digunakan untuk menutupi masalah stabilitas dari produk tersebut.

Perlakuan khusus pada kondisi penyimpanan harus disampaikan. Penggunaan istilah seperti “suhu kamar” harus dihindari.

Tabel 11. Contoh Pernyataan Kondisi Penyimpanan pada Penandaan

Kondisi	Pernyataan pada Label/Penandaan
Penyimpanan pada suhu ruang ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)	Simpan di bawah suhu 30°C ; Simpan pada suhu tidak lebih dari 30°C
Penyimpanan dalam suhu ruang terkendali ($\leq 25^{\circ}\text{C}$)	Simpan di bawah suhu 25°C ; Simpan pada suhu tidak lebih dari 25°C
Penyimpanan dalam suhu dingin	Simpan pada suhu $2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$