



BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA

No.278, 2023

BPOM. Mutu. Produk Obat Inhalasi dan Nasal.
Pedoman.

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 9 TAHUN 2023
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN MUTU PRODUK OBAT INHALASI DAN NASAL

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran produk obat inhalasi dan nasal yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan mutu dalam pelaksanaan registrasi, diperlukan penilaian mutu untuk produk obat inhalasi dan nasal secara lebih spesifik;
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 memiliki fungsi pelaksanaan tugas 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 Penilaian Mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal;

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 Badan 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 Badan Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
TENTANG PEDOMAN PENILAIAN MUTU PRODUK OBAT
INHALASI DAN NASAL.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk memengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia.
2. Produk Obat Inhalasi dan Nasal adalah Obat yang diberikan melalui saluran nafas.
3. Pendaftar adalah badan usaha yang didirikan dan berkedudukan dalam wilayah hukum negara Indonesia serta memiliki kewenangan membuat Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengajukan permohonan registrasi Obat untuk mendapatkan izin edar.
4. Evaluator adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan dan/atau tim penilai mutu Obat yang berdasarkan surat penunjukan dan surat tugas dari pejabat yang berwenang bertugas untuk melakukan evaluasi dan/atau penilaian terhadap permohonan registrasi Obat yang diajukan oleh Pendaftar.

Pasal 2

- (1) Pedoman penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal menjadi acuan bagi:
 - a. Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal; dan
 - b. Pendaftar dalam memenuhi persyaratan mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal.
- (2) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dalam rangka registrasi Obat dan/atau penilaian kembali oleh Evaluator terhadap Produk Obat Inhalasi dan Nasal yang telah beredar di wilayah Indonesia.
- (3) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. produk Obat inhalasi;
 - b. produk Obat nasal;
 - c. eksipien untuk Produk Obat Inhalasi dan Nasal; dan
 - d. kemasan untuk Produk Obat Inhalasi dan Nasal.
- (4) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

Dalam hal standar dan/atau persyaratan penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal tidak tercantum dalam pedoman sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2, Evaluator dan Pendaftar dapat mengacu pada standar dan/atau persyaratan penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal yang berlaku secara internasional.

Pasal 4

Pelaksanaan penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 sesuai dengan

peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai:

- a. standar dan/atau persyaratan mutu Obat dan bahan Obat;
- b. kriteria dan tata laksana registrasi Obat;
- c. tata laksana dan penilaian Obat pengembangan baru;
- d. tata laksana uji bioekivalensi;
- e. tata laksana persetujuan uji klinik; dan/atau
- f. cara pembuatan Obat yang baik.

Pasal 5

Produk Obat Inhalasi dan Nasal yang sedang dan/atau telah dilakukan penilaian mutu sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, wajib menyesuaikan dengan ketentuan dalam Peraturan Badan ini paling lama 24 (dua puluh empat) bulan terhitung sejak Peraturan Badan ini diundangkan.

Pasal 6

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 13 Maret 2023

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 28 Maret 2023

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

ttd.

ASEP N. MULYANA

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 9 TAHUN 2023
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN MUTU PRODUK OBAT INHALASI
DAN NASAL

PEDOMAN PENILAIAN MUTU PRODUK OBAT INHALASI DAN NASAL

**BAB I
PENDAHULUAN**

A. Latar Belakang

Produk Obat Inhalasi dan Nasal adalah Obat yang diberikan melalui saluran pernafasan. Pemberian terapi inhalasi dan nasal bertujuan untuk menyalurkan Obat langsung ke target organ pada sistem pernafasan bagian atas dan bagian bawah. Terapi inhalasi telah lama dikembangkan dan umumnya digunakan sebagai salah satu terapi yang berhubungan dengan penyakit saluran nafas kronik seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

Selain digunakan untuk mengatasi penyakit saluran pernafasan, Produk Obat Inhalasi dan Nasal juga digunakan untuk pengobatan penyakit lain yang diberikan secara inhalasi seperti Obat antidiabetes. Obat yang diberikan secara inhalasi diharapkan dapat bekerja lebih cepat dan untuk tujuan sistemik dosis yang digunakan menghasilkan konsentrasi yang setara dengan sediaan sistemik dengan penghantaran yang lain. Terapi inhalasi harus dapat memberikan dosis yang konsisten dan menggunakan *device* yang baik dan mudah digunakan sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam pengobatan yang diberikan.

Saat ini, penggunaan teknologi inhalasi dan nasal dalam penghantaran Obat semakin meningkat. Hal ini akan berdampak pada meningkatnya jumlah dan jenis produk inhalasi dan nasal yang beredar di masyarakat. Berdasarkan data produk yang terdaftar saat ini, sebagian besar produk inhalasi dan nasal merupakan produk impor yang mengacu kepada pedoman yang berlaku secara internasional.

Produk inhalasi dan nasal harus dipastikan keamanan, khasiat, dan mutu sebelum diedarkan di masyarakat. Sejalan dengan hal tersebut, dibutuhkan suatu pedoman yang dapat digunakan baik oleh evaluator maupun oleh industri farmasi dalam pemastian mutu sediaan inhalasi dan nasal untuk memberikan konsistensi mutu produk sehingga berdampak pada meningkatnya daya saing produk. Pedoman ini juga dibuat dalam rangka mendukung kemandirian industri farmasi di Indonesia untuk memenuhi kebutuhan Obat dalam bentuk sediaan inhalasi dan nasal.

B. Tujuan

Pedoman Penilaian Mutu Produk Inhalasi dan Nasal ini bertujuan untuk memberikan panduan dalam penilaian aspek mutu produk inhalasi dan nasal. Pedoman ini dimaksudkan untuk melengkapi Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat, dan farmakope. Prinsip umum yang tidak disebutkan dalam pedoman ini merujuk pada Peraturan Badan Pengawas

Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat, dan farmakope.

C. Manfaat Pedoman

Pedoman ini digunakan sebagai acuan bagi Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam menilai persyaratan mutu baik bahan baku maupun produk Obat yang harus dipenuhi untuk mendukung registrasi baru dan variasi.

Pedoman ini juga dapat menjadi panduan bagi industri farmasi dalam melakukan pengembangan produk inhalasi dan nasal yang nantinya akan digunakan dalam pengajuan izin edar.

D. Ruang Lingkup

Pedoman ini berisi prinsip umum dalam rangka penilaian aspek mutu produk inhalasi dan nasal di Indonesia. Pedoman ini menjelaskan mengenai kategori produk, persyaratan yang harus dipenuhi pada saat pengembangan produk, spesifikasi yang harus dipenuhi pada saat pelulusan produk, persyaratan eksipien yang digunakan dalam proses produksi, pemilihan sistem kemasan yang sesuai untuk produk inhalasi dan nasal, serta teknis pelaksanaan uji stabilitas. Pedoman ini hanya membahas terkait aspek mutu produk inhalasi dan nasal. Aspek keamanan dan khasiat produk inhalasi dan nasal berada di luar ruang lingkup pedoman ini.

BAB II
PRODUK INHALASI

A. Aspek Umum

Sistem saluran pernafasan terdiri dari dua bagian, yaitu saluran pernafasan atas dan saluran pernafasan bawah. Saluran pernafasan atas terdiri dari hidung, rongga hidung, dan faring (nasofaring, orofaring, dan laringofaring). Sedangkan, saluran pernafasan bawah terdiri dari laring, trakea, bronkus, bronkiolus, dan alveolus. Peran saluran pernafasan atas, trakea, bronkus, dan bronkiolus adalah untuk mengalirkan udara ke dan dari alveolus, sedangkan peran alveolus adalah sebagai tempat pertukaran gas (oksigen dan karbon dioksida) di paru-paru.

Penghantaran Obat ke saluran pernafasan pada prinsipnya digunakan untuk mengobati penyakit saluran pernafasan, seperti asma, penyakit obstruktif saluran pernafasan (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), dan *cystic fibrosis*. Namun, saat ini banyak dikembangkan sistem penghantaran ke saluran pernafasan untuk tujuan sistemik karena perfusi darah yang baik di organ saluran pernafasan dan permukaan alveolus yang luas sehingga memungkinkan absorpsi Obat lebih cepat tanpa melewati metabolisme lintas pertama di hati. Sebagai contoh, telah dikembangkan secara komersial penghantaran sistemik insulin untuk mengobati diabetes.

Untuk dapat terdeposisi di saluran pernafasan, semua sediaan inhalasi menghantarkan Obat harus dalam bentuk partikel atau droplet. Terdapat beberapa metode suatu Obat dapat dihantarkan dengan baik ke saluran pernafasan, yaitu menggunakan aerosol, *dry-powder inhaler* (DPI), atau nebulizer. Keberhasilan penghantaran Obat ke saluran pernafasan bergantung pada formulasi sediaan dan sifat/karakter sistem penghantaran yang digunakan. Dalam menjamin mutu sediaan inhalasi juga harus dipastikan bahwa partikel/droplet terdeposisi di organ target Obat bekerja, misalnya di bronkiolus untuk pengobatan asma, dan di alveolus untuk tujuan absorpsi sistemik.

B. Kategori Produk

Secara umum, terdapat dua kategori produk penghantaran Obat ke saluran pernafasan, yaitu produk inhalasi dan produk nasal. Produk inhalasi merupakan bentuk sediaan yang menghantarkan Obat ke dalam paru-paru melalui inhalasi oral dengan tujuan pengobatan lokal atau sistemik. Kategori produk inhalasi meliputi aerosol inhalasi, serbuk inhalasi, semprot inhalasi, cairan inhalasi, suspensi inhalasi, cairan untuk inhalasi, dan serbuk untuk inhalasi. Informasi terkait kategori produk inhalasi tercantum pada *Tabel 1*.

Tabel 1. Kategori Produk Inhalasi

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
1.	Aerosol inhalasi (<i>Inhalation aerosols/Metered dose inhaler (MDI)/Pressurised metered dose inhaler</i>)	Bentuk sediaan Obat yang digunakan dengan cara dihisap secara oral, dikemas dalam perangkat bertekanan penghasil aerosol yang memberikan sejumlah dosis Obat tertentu pada saat sistem katup pengukur yang akurat ditekan melalui mekanisme aktuator. Produk aerosol inhalasi/MDI mencakup

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
		formulasi Obat dan sistem kemasan. Formulasi Obat mengandung bahan Obat baik terlarut atau tersuspensi dalam propelan, atau campuran propelan, atau campuran pelarut, propelan, dan/atau eksipien lain. Sistem kemasan MDI terdiri dari bagian penyusun perangkat (yaitu tabung/kanister, aktuator, dan katup pengukur), dan fitur tambahan lain (misalnya <i>integrated spacer</i> , <i>integrated dose counter</i>), serta kemasan sekunder.
2.	Serbuk inhalasi (<i>Inhalation powders/Dry powder inhaler</i> (DPI))	Bentuk sediaan Obat berupa serbuk yang digunakan dengan cara dihisap secara oral melalui perangkat yang menghasilkan aerosol dan memberikan sejumlah dosis Obat secara akurat. Serbuk inhalasi/DPI mencakup formulasi Obat dan sistem kemasan. Formulasi Obat mengandung bahan Obat dan eksipien termasuk pembawa Obat (misalnya laktosa). Sistem kemasan DPI terdiri dari bagian penyusun perangkat dan kemasan sekunder. Terdapat dua jenis produk DPI yang berkembang saat ini, yaitu <i>pre-metered</i> dan <i>device-metered</i> DPI. a. <i>Pre-metered DPI</i> adalah sediaan inhalasi berupa serbuk yang dihisap oleh pasien secara oral. Produk ini telah mengandung sejumlah dosis Obat secara terukur dan dikemas dalam kemasan tunggal (misalnya kapsul, blister, kartrid, <i>dosing discs</i>) yang dimasukkan ke dalam perangkat selama proses produksi Obat atau oleh pasien sesaat sebelum digunakan. Produk ini dapat dihisap secara langsung oleh pasien atau dialirkan ke dalam <i>chamber</i> sebelum dihisap oleh pasien. b. <i>Device-metered DPI</i> yaitu sediaan inhalasi yang mengandung reservoir internal berisi sejumlah tertentu serbuk Obat dosis ganda yang melepaskan sejumlah dosis Obat secara terukur ke saluran pernafasan dengan aktuasi melalui perangkat.

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
3.	Semprot inhalasi (<i>Inhalation sprays/non-pressurised metered dose inhaler</i>)	Bentuk sediaan Obat cair, steril (untuk sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet) yang dikemas dalam kemasan yang pada saat diaktivasi dapat menghasilkan aerosol dan melepaskan sejumlah dosis Obat tertentu secara akurat dalam bentuk droplet halus. Semprot inhalasi mencakup formulasi Obat dan sistem kemasan. Formulasi Obat umumnya berupa larutan berbasis air, tetapi dapat juga berupa suspensi atau emulsi, dan tidak mengandung propelan. Semprot inhalasi menghantarkan Obat ke paru-paru melalui inhalasi secara oral untuk tujuan efek lokal dan/atau sistemik. Sediaan dapat mengandung Obat dosis tunggal atau dosis ganda. Sediaan dosis ganda dapat mengandung pengawet yang sesuai pada konsentrasi yang tepat, kecuali sediaan telah memiliki aktivitas antimikroba. Sediaan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet dan tidak memiliki aktivitas antimikroba harus steril. Sediaan dosis tunggal harus steril dan tidak mengandung pengawet. Akan tetapi, jika bahan tersebut ada dalam formulasi, penggunaannya perlu dijustifikasi dan disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. Sistem kemasan Obat terdiri dari wadah, tutup, pompa untuk melepaskan dosis Obat, dan kemasan sekunder sebagai pelindung. Saat ini, terdapat dua jenis desain sistem kemasan untuk semprot inhalasi, yaitu <i>pre-metered</i> dan <i>device-metered</i> yang menggunakan bantuan mekanik atau daya dan/atau energi dari tarikan nafas pasien untuk menghasilkan semprotan Obat. a. <i>Pre-metered</i> telah mengandung dosis Obat atau fraksi dosis secara terukur dalam beberapa jenis unit (misalnya blister tunggal atau ganda) yang selanjutnya dimasukkan ke dalam perangkat sebelum produksi Obat atau oleh pasien sebelum digunakan. b. <i>Device-metered</i> memiliki reservoir yang mengandung sejumlah Obat dosis ganda yang pada saat diaktivasi oleh

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
		pasien akan melepaskan Obat dalam bentuk semprotan terukur melalui perangkat.
4.	Cairan inhalasi (<i>Inhalation solutions</i>)	Bentuk sediaan Obat berupa cairan untuk inhalasi oral yang digunakan dengan sistem nebulisasi yang berupa sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet, harus steril. Bentuk sediaan berupa cairan inhalasi umumnya berupa formulasi berbasis air, mengandung bahan aktif Obat dan eksipien tertentu. Bentuk sediaan tersebut bertujuan untuk menghantarkan Obat ke paru-paru baik untuk efek lokal maupun sistemik.
5.	Suspensi inhalasi (<i>Inhalation suspensions</i>)	Bentuk sediaan Obat berupa suspensi untuk inhalasi oral yang digunakan dengan sistem nebulisasi yang berupa sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet, harus steril. Bentuk sediaan berupa suspensi inhalasi umumnya berupa formulasi berbasis air, mengandung bahan aktif Obat dan eksipien tertentu. Bentuk sediaan tersebut bertujuan untuk menghantarkan Obat ke paru-paru baik untuk efek lokal maupun sistemik.
6.	Cairan untuk inhalasi (<i>Solution for inhalation</i>)	Bentuk sediaan Obat berupa cairan untuk inhalasi oral yang harus diencerkan terlebih dahulu sebelum digunakan dengan sistem nebulisasi yang berupa sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet, harus steril. Bentuk sediaan berupa cairan untuk inhalasi umumnya berupa formulasi berbasis air, mengandung bahan aktif Obat dan eksipien tertentu. Bentuk sediaan tersebut bertujuan untuk menghantarkan Obat ke paru-paru baik untuk efek lokal maupun sistemik.
7.	Serbuk untuk inhalasi (<i>Drug for inhalation solutions dosage forms</i>)	Bentuk sediaan Obat berupa serbuk yang dengan penambahan pembawa yang sesuai menghasilkan cairan inhalasi yang berupa sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet, harus steril.

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
		Bentuk sediaan serbuk untuk inhalasi umumnya berupa formulasi berbasis air, mengandung bahan aktif Obat dan excipien tertentu. Bentuk sediaan tersebut bertujuan untuk menghantarkan Obat ke paru-paru baik untuk efek lokal maupun sistemik.

C. Pengembangan Produk

Studi pengembangan produk inhalasi dilakukan untuk menetapkan bahwa bentuk sediaan, formulasi, proses produksi, sistem kemasan, atribut mikrobiologi dan petunjuk penggunaan sesuai dan menghasilkan kinerja produk farmasi yang dapat diterima.

Secara umum, pengujian untuk pengembangan produk dilakukan pada lebih dari satu betas, sehingga pengaruh variabilitas betas dapat dievaluasi. Pada setiap sediaan dengan satu kemasan dan satu kekuatan, pengujian dilakukan minimal pada dua betas. Untuk produk yang dikemas dalam sistem kemasan yang juga berfungsi sebagai perangkat penghantar (*delivery device*), dilakukan juga pengujian terhadap penghantaran formulasi oleh perangkat penghantar pada lebih dari satu betas. Pada saat pengembangan produk, sediaan dengan beberapa kekuatan dan ukuran kemasan, dengan dilengkapi justifikasi, dapat menggunakan desain *bracketing* dan/atau *matrixing* untuk mengurangi jumlah sampel uji.

Data yang cukup harus tersedia untuk mendukung spesifikasi yang diusulkan. Data yang cukup juga diperlukan untuk memberi jaminan yang memadai bahwa karakteristik kinerja tertentu yang tidak diuji secara rutin sudah melalui proses studi investigasi. Tidak semua betas yang digunakan dalam uji klinis perlu dilakukan pengujian, tetapi betas yang digunakan dalam uji klinis pivotal harus cukup dikarakterisasi untuk mendukung spesifikasi produk Obat.

Tabel 2 menunjukkan parameter untuk pengembangan produk inhalasi yang umum dilakukan untuk mengkarakterisasi produk inhalasi. Parameter uji yang dibutuhkan pada pengembangan suatu produk, tergantung pada cara penggunaan yang dicantumkan pada petunjuk penggunaan produk dan karakteristik operasional perangkat penghantar.

Jika parameter pengujian pada Tabel 2 tidak dilakukan karena sifat khusus produk atau karena terdapat jaminan dengan cara lain dari parameter yang telah ditetapkan, diperlukan justifikasi untuk penghilangan pengujian tersebut.

Tabel 2. Pengembangan Produk Inhalasi

Studi Pengembangan Produk Inhalasi	Aerosol inhalasi (Inhalation aerosols/ Metered dose inhaler (MDI)/ Pressurised metered dose inhaler)	Serbuk inhalasi (Inhalation powders/ Dry powder inhaler (DPI))		Produk untuk Nebulisasi		Semprot inhalasi (Inhalation sprays/ - Pressurised metered dose inhaler)
		Device-metered	Pre-metered	Dosis tunggal	Dosis ganda	
1. Karakteristik fisik	Ya*	Ya	Ya	Ya*	Ya*	Ya*
2. Justifikasi isi minimum	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
3. Extractables/Leachables	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Ya
4. Keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus selama masa pakai wadah	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
5. Keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus over patient flow rate range	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
6. Massa partikel halus dengan spacer/holding chamber	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
7. Massa partikel halus dosis tunggal	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
8. Distribusi ukuran partikel/droplet	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
9. Deposit aktuator/ mouth piece	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
10. Laju penghantaran Obat dan total Obat yang dihantarkan	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Tidak
11. Persyaratan pengocokan	Ya*	Tidak	Tidak	Ya*	Ya*	Ya*
12. Priming awal wadah	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
13. Re-priming wadah	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

Studi Pengembangan Produk Inhalasi	Aerosol inhalasi (Inhalation aerosols/ Metered dose inhaler (MDI)/ Pressurised metered dose inhaler)	Serbuk inhalasi (Inhalation powders/ Dry powder inhaler (DPI))		Produk untuk Nebulisasi		Semprot inhalasi (Inhalation sprays/ - Pressurised metered dose inhaler)
		Device-metered	Pre-metered	Dosis tunggal	Dosis ganda	
14. Persyaratan pembersihan	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
15. Kinerja pada suhu rendah	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
16. Kinerja setelah siklus suhu	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
17. Pengaruh Kelembaban Lingkungan	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
18. Robustness	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
19. Pengembangan perangkat penghantar	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
20. Efektivitas pengawet	Tidak	Tidak	Tidak	Ya**	Ya**	Ya**
21. Kompatibilitas	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Tidak

*Untuk suspensi
**Jika ditambahkan pengawet

1. Karakteristik Fisik (CTD 3.2.P.2.1.1 and 3.2.P.2.1.2)

Karakteristik fisik seperti kelarutan, ukuran dan bentuk partikel, densitas, rugositas, muatan, dan kristalinitas bahan Obat dan/atau eksipien, dapat mempengaruhi homogenitas dan reproduibilitas produk Obat. Studi pengembangan Obat harus mencakup karakterisasi fisik bahan zat aktif dan eksipien, karena dapat mempengaruhi fungsi produk Obat.

Jika terdapat pengaruh pra-proses material (misalnya mikronisasi), maka karakteristik fisik tersebut harus dievaluasi.

2. Justifikasi Isi Minimum (CTD 3.2.P.2.2.2)

Untuk *metered dose inhalers* dan *device-metered dry powder inhalers*, harus dilakukan studi untuk menunjukkan bahwa isi minimum individual wadah, cukup untuk menyediakan jumlah aktuasi yang memadai sesuai yang tertera pada label. Dosis akhir (sesuai klaim label) harus memenuhi spesifikasi keseragaman dosis penghantaran (*delivered dose*) dan massa partikel halus.

Untuk *pre-metered dry powder inhalers* dan produk untuk nebulisasi, kriteria keberterimaan volume isi dan/atau bobot harus dijustifikasi dalam kaitannya dengan keseragaman dosis penghantaran (*delivered dose*) dan massa partikel halus.

3. Extractables / Leachables (CTD 3.2.P.2.4)

Untuk komponen kemasan plastik non-kompendial dan karet yang kontak dengan formulasi selama penyimpanan (misalnya katup), harus dilakukan studi untuk menentukan profil *extractables*. Rincian dan justifikasi desain studi (misalnya, pelarut yang digunakan, suhu, waktu penyimpanan) serta kriteria keberterimaan harus sudah ditetapkan dan tersedia. Harus ditentukan apakah bahan *extractables* juga merupakan

bahan *leachables* dalam formulasi pada akhir masa simpan produk atau pada titik keseimbangan, bila tercapai lebih cepat. Penetapan profil *leachables* juga harus dilakukan untuk komponen pengemas plastik dan karet kompendial.

Senyawa yang muncul sebagai *leachables* harus diidentifikasi dan dievaluasi keamanannya sesuai dengan ambang batas keamanan yang telah ditetapkan secara memadai. Referensi silang terhadap data yang disajikan dalam Modul 4 (Keamanan) pada *ICH Guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD* harus disertakan.

Perlu dipertimbangkan apakah pengujian dan batas *leachables* akan masuk dalam spesifikasi produk Obat, tergantung pada tingkat dan jenis senyawa yang terdeteksi. Jika korelasi antara profil *extractables* dan *leachables* dapat ditetapkan, pengendalian *leachables* dapat dilakukan melalui pengujian dan batas *extractables*, pada komponen kemasan, ataupun pada bahan baku produk Obat jika terdapat korelasi antara tingkat *extractables* pada komponen dan bahan baku. Jika jenis dan tingkat *leachables* yang terdeteksi berada pada kategori aman, tidak diperlukan kontrol rutin terhadap *leachables*.

4. Keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus selama masa pakai wadah (CTD 3.2.P.2.4)

Sebuah studi harus dilakukan untuk menunjukkan konsistensi dosis penghantaran minimum dan massa partikel halus selama masa pakai, mulai dari dosis pertama sampai dosis terakhir sesuai klaim pada label. Wadah harus digunakan dan diuji sesuai dengan informasi penyimpanan dan cara pembersihan yang diberikan kepada pasien, serta disesuaikan dengan interval pemberian dosis minimum. Secara umum diharapkan uji dilakukan setidaknya pada sepuluh dosis, kombinasi dari dosis awal, tengah, dan akhir.

Hasil pengujian dosis harus memenuhi spesifikasi produk Obat untuk keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus. Hasil yang tidak sesuai harus dapat dijelaskan. Pengujian juga dilakukan pada dosis antara dosis akhir sesuai klaim label dan dosis terakhir dari wadah, dan informasi tentang profil *tail-off*, juga perlu disertakan, jika memungkinkan. Studi dilakukan setidaknya terhadap tiga wadah dari masing-masing dua betas yang berbeda. Pengujian ini tidak perlu dilakukan jika wadah memiliki mekanisme penguncian yang mencegah pemberian dosis melebihi jumlah dosis yang tertera pada label.

5. Keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus sepanjang rentang laju alir (CTD 3.2.P.2.4)

Suatu studi harus dilakukan untuk menunjukkan konsistensi dosis penghantaran minimum dan massa partikel halus sepanjang rentang laju alir (melalui perangkat penghantaran) yang dapat dicapai oleh populasi pasien yang menjadi sasaran, pada volume konstan. Rentang laju alir harus dijustifikasi dalam kaitannya dengan uji klinis atau data yang dipublikasikan untuk perangkat penghantaran yang sama. Studi yang dilakukan harus meliputi laju minimum (misalnya, persentil ke-10), median, dan maksimum (misalnya, persentil ke-90).

Tergantung pada hasil studi ini (misal jika laju alir minimum menghasilkan dosis yang tidak dapat diterima), harus dipertimbangkan untuk memberikan informasi tentang pengaruh laju alir terhadap kinerja produk kepada tenaga kesehatan.

6. Massa partikel halus dengan *spacer/holding chamber* (CTD 3.2.P.2.4)

Untuk produk inhalasi yang dapat diberikan dengan menggunakan

spacer/holding chamber, harus dilakukan studi untuk menentukan apakah penggunaan *spacer/holding chamber* mengubah massa partikel halus. Jika terdapat instruksi pembersihan terjadwal (misal pembersihan mingguan), harus dilakukan uji massa partikel halus sebelum dan sesudah pembersihan *spacer/holding chamber* yang dilakukan sesuai instruksi yang diberikan bersama perangkat. Uji massa partikel halus pada pengujian rutin dapat diubah untuk meniru cara pemakaian *spacer/holding chamber* oleh pasien (misal, penundaan 2 detik, *tidal breathing*).

Setiap adanya perbedaan hasil uji massa partikel halus harus dievaluasi terhadap relevansi klinisnya, dengan didukung data klinis.

7. Massa partikel halus dosis tunggal (CTD 3.2.P.2.4)

Jika memungkinkan secara teknis, uji massa partikel halus dilakukan secara rutin dengan menggunakan dosis minimum yang direkomendasikan. Jika uji massa partikel halus dalam spesifikasi produk Obat menggunakan ukuran yang lebih besar dari dosis minimum yang direkomendasikan, studi harus dilakukan untuk menunjukkan bahwa ukuran yang digunakan pada uji rutin memberikan hasil yang setara dengan yang diperoleh dengan menggunakan dosis minimum yang direkomendasikan. Jika uji ini tidak dilakukan (misalnya, untuk produk dosis rendah) atau hasil uji tidak setara, harus didukung dengan justifikasi.

Massa partikel halus dari satu dosis harus ditetapkan menggunakan metode pada spesifikasi produk, dan dimodifikasi seperlunya hanya untuk mengakomodasi ukuran sampel yang lebih kecil. *Stage pooling* sebelum analisis dapat diterima, dengan justifikasi pemilihan tahapan yang dikumpulkan. Jika studi ini tidak bisa dilakukan karena keterbatasan sensitivitas metode analisis, harus terdapat data yang mendukung klaim tersebut.

Hasil uji yang diperoleh harus dibandingkan dengan hasil uji dengan metode tanpa modifikasi pada *bets* yang sama. Setiap perbedaan harus dinilai signifikansinya.

8. Distribusi ukuran partikel/droplet (CTD 3.2.P.2.4)

Untuk dapat menilai profil lengkap produk yang digunakan dalam uji *in vivo* (uji klinis pivotal dan/atau komparatif), harus tersedia data distribusi ukuran partikel pada setiap tahap untuk *bets* yang digunakan dalam studi serta *bets* yang mewakili proses komersial.

Dengan menggunakan *multistage impactor* atau *impinger*, massa Obat pada setiap tahap dan *cumulative mass undersize* dari tahap tertentu harus dapat ditentukan, dan bukan persentase dosis yang dihantarkan (atau parameter turunan lainnya) karena parameter ini tidak menampilkan variasi dalam dosis yang dihantarkan. Umumnya data disajikan berupa plot persentase kumulatif diameter kurang dari *cut-off* yang dinyatakan versus diameter *cut-off*. Dari data ini dapat ditentukan, *Mass Median Aerodynamic Diameter* (MMAD) dan *Geometric Standard Deviation* (GSD), jika sesuai (dalam kasus distribusi uni-modal log-normal). Rekonsiliasi keseimbangan massa juga harus dipertimbangkan.

Jika diusulkan rentang kekuatan yang berbeda, harus dipertimbangkan proporsionalitas massa partikel halus dan rentang ukuran lainnya (misalnya, massa yang terdeposit di *impactor throat*).

Untuk cairan nebulisasi, distribusi ukuran droplet dapat diuji menggunakan metode lain misalnya, difraksi laser.

9. Deposit aktuator/mouthpiece (CTD 3.2.P.2.4)

Jumlah Obat yang terdeposit pada aktuator atau *mouthpiece* harus ditetapkan, dan jika berlaku harus menunjukkan hasil yang konsisten,

dengan faktor koreksi yang digunakan untuk mendukung klaim label ex-valve (atau *exdelivery device*).

10. Laju Penghantaran Obat dan Total Obat yang Dihantarkan (CTD 3.2.P.2.4)

Untuk dapat menilai profil lengkap penghantaran produk yang digunakan dalam studi in vivo (uji klinik pivotal dan/atau komparatif), harus tersedia hasil uji laju penghantaran Obat dan hasil uji total Obat yang dihantarkan (yaitu total dosis penghantaran ke pasien) pada betas yang digunakan dalam studi in vivo. Pengujian harus menggunakan metode yang sudah divalidasi (misal: simulator napas). Aerosol harus dihasilkan dengan sistem nebuliser dan pengaturan yang digunakan dalam studi in vivo.

11. Persyaratan Pengocokan (CTD 3.2.P.2.4)

Untuk produk yang harus dikocok sebelum digunakan (sesuai petunjuk penggunaan), harus dilakukan studi yang menunjukkan bahwa petunjuk pengocokan untuk konsumen sudah memadai. Pengocokan berlebih dapat menyebabkan terjadinya *foaming* dan dosis yang tidak akurat, dan hal ini harus diuji dengan parameter keseragaman dosis penghantaran.

12. Priming awal wadah (CTD 3.2.P.2.4)

Sebuah studi harus dilakukan untuk menentukan jumlah aktuasi yang direkomendasikan untuk dibuang (aktuasi *priming*) sebelum pasien menggunakan produk untuk pertama kali, yang dicantumkan pada label. Wadah harus disimpan dalam berbagai orientasi/arah sebelum studi dimulai untuk menentukan pengaruh dari orientasi/arah tersebut. Lama penyimpanan sebelum melakukan studi harus ditentukan dan dijustifikasi.

Harus ditetapkan jumlah aktuasi *priming* yang dibutuhkan sampai dosis-dosis berikutnya memenuhi spesifikasi keseragaman dosis penghantaran.

Petunjuk *priming* harus tersedia untuk tenaga kesehatan dan untuk pasien.

13. Re-priming Wadah (CTD 3.2.P.2.4)

Sebuah studi harus dilakukan untuk menentukan durasi produk dapat disimpan tanpa digunakan (setelah *priming* awal) sebelum diperlukan *priming* ulang dan jumlah *priming* ulang yang diperlukan sesuai rekomendasi pada. Wadah harus disimpan dalam berbagai orientasi/arah sebelum dan selama studi untuk menentukan pengaruh dari orientasi/arah tersebut.

Perlu dipertimbangkan untuk menguji produk pada tahap yang berbeda dalam masa pakai wadah, dengan menggunakan beberapa titik waktu. Harus ditetapkan jumlah aktuasi *priming* yang dibutuhkan, sampai dosis-dosis berikutnya memenuhi spesifikasi keseragaman dosis penghantaran.

Petunjuk *re-priming* beserta petunjuk lainnya yang berhubungan dengan orientasi/arah penyimpanan harus tersedia untuk tenaga kesehatan dan untuk pasien.

14. Persyaratan Pembersihan (CTD 3.2.P.2.4)

Data keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus atau distribusi ukuran droplet harus tersedia untuk mendukung rekomendasi instruksi pembersihan bagi tenaga kesehatan dan pasien (meliputi metode dan frekuensi pembersihan). Studi tersebut harus dilakukan pada kondisi normal penggunaan oleh pasien sesuai rekomendasi *priming*, interval dosis, dan regimen dosis.

15. Kinerja pada Suhu Rendah (CTD 3.2.P.2.4)

Sebuah studi harus dilakukan untuk menentukan pengaruh penyimpanan pada suhu rendah terhadap kinerja produk. Wadah harus disimpan dalam berbagai orientasi/arah paling sedikit 3 jam pada suhu di bawah titik beku (0°C), kemudian segera dilakukan pengujian.

Jumlah aktuasi yang diperlukan sampai dosis-dosis berikutnya memenuhi spesifikasi keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus, harus ditetapkan. Jika produk menunjukkan hasil kinerja yang tidak memuaskan (misalnya, aktuasi *re-priming* yang diperlukan melebihi jumlah *re-priming* pada petunjuk penggunaan), studi tambahan harus dilakukan untuk menentukan metode dan durasi waktu yang diperlukan untuk menghangatkan wadah sehingga tercapai kinerja yang diinginkan.

Petunjuk penggunaan produk pada suhu dingin harus tersedia untuk tenaga kesehatan dan pasien. Jika studi ini tidak dilakukan, harus tersedia informasi untuk tenaga kesehatan dan pasien mengenai bagaimana dan berapa lama waktu yang diperlukan untuk menghangatkan wadah. Produk inhalasi yang tidak mentolerir suhu rendah perlu pendekatan alternatif yang dijustifikasi.

16. Kinerja setelah siklus suhu (CTD 3.2.P.2.4)

Sebuah studi dilakukan untuk menentukan pengaruh siklus suhu pada kinerja produk. Wadah harus disimpan dalam berbagai orientasi/arah dan dilakukan siklus antara kondisi suhu penyimpanan yang direkomendasikan dan suhu di bawah titik beku (0°C). Untuk suspensi, perlu dipertimbangkan siklus antara kondisi suhu penyimpanan yang direkomendasikan dan suhu tinggi (misal, 40°C), serta dikombinasikan dengan studi pada siklus suhu rendah. Pada masing-masing kondisi, wadah disimpan paling sedikit sebanyak lima kali, dengan waktu penyimpanan paling sedikit 24 jam.

Wadah harus diamati secara visual untuk melihat adanya defek (kerusakan) dan harus dilakukan pengujian seperti laju kebocoran, kehilangan bobot, keseragaman dosis penghantaran, massa partikel halus, senyawa sejenis, dan kadar air. Setiap perubahan terhadap hasil awal harus dinilai signifikansinya.

17. Pengaruh Kelembaban Lingkungan (CTD 3.2.P.2.4)

Pengaruh kelembaban lingkungan terhadap kinerja produk harus diinvestigasi selama pengembangan produk. Untuk produk *pre-metered* menggunakan kapsul perlu perhatian khusus pada kerapuhan kapsul dalam berbagai kondisi kelembaban.

18. Robustness (CTD 3.2.P.2.4)

Kinerja produk harus diinvestigasi pada kondisi yang mensimulasikan penggunaan oleh pasien, termasuk aktivasi perangkat penghantar sesuai frekuensi yang tercantum dalam petunjuk penggunaan. Perlu dipertimbangkan bagaimana alat dibawa oleh pasien, simulasi jika terjatuh, *robustness* pada sistem penguncian, dan lain lain.

Studi stabilitas getaran dari campuran serbuk harus dilakukan untuk mensimulasikan getaran selama transportasi dan penggunaan. Perbedaan yang signifikan pada dosis penghantaran dan/atau massa partikel halus harus dikaji dalam kaitannya dengan keamanan dan khasiat produk tersebut.

19. Pengembangan Perangkat Penghantar (CTD 3.2.P.2.4 and 3.2.R)

Pengembangan perangkat penghantar harus diuraikan. Setiap perubahan desain (misal perubahan komponen material) dan/atau proses produksi dari perangkat penghantar (misalnya peningkatan dari *single cavity* menjadi *multiple cavity*) selama pengembangan produk harus dikaji

dalam kaitannya dengan dampak terhadap karakteristik kinerja produk (misalnya dosis penghantaran, massa partikel halus, dll). Jika prototipe dari perangkat penghantar digunakan dalam uji klinik, maka harus tersedia data yang memadai untuk menunjukkan ekivalensi dari prototipe dengan produk yang dipasarkan.

Untuk perangkat *metered dry powder inhalers*, harus ditunjukkan perlindungan untuk mencegah pengukuran dosis ganda yang tidak disengaja (dan inhalasi selanjutnya oleh pasien).

Untuk perangkat *breath-activated delivery*, harus tersedia data untuk menunjukkan bahwa semua kelompok pasien mampu menggunakan perangkat. Hal tersebut dapat dievaluasi sebagai bagian dari program klinis selama studi penanganan pasien. Mekanisme *triggering* harus dikarakteristik dengan baik sebagai bagian dari program pengembangan perangkat.

Untuk perangkat *metered dry powder inhalers*, tiap unit sediaan harus memiliki penghitung atau indikator pengisian lainnya untuk memberikan indikasi kepada pasien ketika sejumlah aktuasi telah dihantarkan sesuai dengan yang tertera pada label. Penghitung dosis juga perlu disertakan untuk produk dosis ganda lainnya.

20. Efektivitas pengawet (CTD 3.2.P.2.5)

Pada produk yang mengandung pengawet, diperlukan studi untuk membuktikan keefektifan pengawet tersebut.

21. Kompatibilitas (CTD 3.2.P.2.6)

Jika produk akan diencerkan sebelum digunakan, harus ditunjukkan kompatibilitas dengan semua zat pengencer pada rentang pengenceran yang diusulkan pada label. Studi ini sebaiknya dilakukan pada sampel yang sudah lama, dan harus mencakup durasi waktu penyimpanan produk yang sudah diencerkan sebagaimana dicantumkan dalam label. Bila pada label dinyatakan dapat diberikan bersama Obat lain, studi kompatibilitas ini harus dilakukan terhadap Obat utama dan Obat yang diberikan bersama.

Parameter seperti presipitasi, pH, distribusi ukuran droplet, laju output dan total *output* Obat harus diuji dan dinilai dari adanya perbedaan signifikan dengan produk originator.

Pengembangan produk generik

Produk inhalasi generik, harus mempunyai ekivalensi terapeutik dengan produk inovator/komparator. Ekivalensi terapeutik dengan produk inovator dibuktikan melalui uji *in vivo* dan/atau *in vitro* mengacu pada peraturan yang berlaku termasuk Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai tata laksana uji bioekivalensi dan pedoman internasional lainnya.

Ekivalensi secara *in vitro* harus dapat ditunjukkan produk generik dibandingkan dengan produk inovator seperti tertera di bawah ini.

- Untuk sediaan *Pressurised Metered Dose inhalers*, *Dry Powder Inhalers*, dan *Metered Dose Nebulisers*, data komparatif *in vitro* produk generik versus produk inovator meliputi profil distribusi ukuran partikel pada setiap tahap secara lengkap menggunakan *multistage impactor/impinger*. Jika sesuai, tergantung laju alir, perlu dilakukan uji rentang laju alir. Selain itu, harus dilakukan juga perbandingan terkait dosis penghantaran.
- Pada produk untuk Nebulisasi, dilakukan komparasi distribusi ukuran droplet secara lengkap antara produk generik versus produk inovator menggunakan metode yang divalidasi, seperti difraksi laser. Selain itu,

komparasi dilakukan juga untuk kecepatan pengeluaran dan total pengeluaran Obat.

- Jika memungkinkan, aerosol dihasilkan berasal dari sistem nebuliser dan pengaturan penggunaan secara *in vivo*. Pada produk untuk nebulisasi berbentuk suspensi, perlu juga dilakukan komparasi terhadap distribusi ukuran partikel.
- Uji komparasi tidak perlu dilakukan pada produk generik berupa cairan inhalasi untuk nebulisasi dengan spesifikasi nebulizer yang sama, serta komposisi kualitatif dan kuantitatif yang sama dengan inovator.

Setiap perbedaan di luar variabilitas analitik normal harus disertai dengan justifikasi bahwa perbedaan tersebut tidak akan menghasilkan karakteristik deposisi dan/atau absorpsi yang berbeda.

Adanya keterbatasan atau bahkan ketiadaan data untuk *bets* yang diuji secara *in vivo*, berikut beberapa hal yang harus diperhatikan untuk pengembangan produk Obat, namun tidak terbatas pada:

1. *Extractables/Leachable*

Berkenaan dengan profil *extractables/leachables*, penilaian keamanan dapat juga didasarkan pada perbandingan formulasi dan kemasan produk generik dengan produk inovator, jika tidak sebanding perlu dilakukan justifikasi.

2. Keseragaman dosis penghantaran dan masa partikel halus *over patient flow range*.

Jika tidak dilakukan uji *in vivo*, maka harus ada justifikasi rentang laju alir yang digunakan pada studi pengembangan.

3. Distribusi ukuran partikel/droplet

Jika tidak dilakukan uji *in vivo*, harus dilakukan pembuktian uji ekivalensi *in vitro*. Pengujian *bets* yang mewakili produksi komersial (misalnya dalam hal ukuran *bets*, metode produksi sediaan inhalasi dan perangkatnya) harus dibandingkan dengan *bets* yang digunakan untuk pembuktian ekivalensi *in vitro*.

4. Laju penghantaran Obat dan total Obat yang dihantarkan

Jika tidak dilakukan uji *in vivo*, hasil pengujian *bets* yang mewakili produksi komersial harus dibandingkan dengan *bets* yang digunakan untuk pembuktian ekivalensi *in vitro*.

5. Eksiipien

Jika tidak dilakukan uji *in vivo*, spesifikasi untuk parameter tertentu, (misal distribusi ukuran partikel dan bentuk pembawa (*shape of the carrier*) pada sediaan serbuk kering), harus berdasarkan pada *bets* yang digunakan saat pembuktian ekivalensi *in vitro*.

D. Spesifikasi

Bagian ini menjelaskan mengenai spesifikasi yang spesifik untuk produk inhalasi dan nasal. Spesifikasi umum (misal: identifikasi, produk degradasi, pH) tidak dijelaskan dalam bagian ini, tetapi uji tersebut diharapkan menjadi bagian dari spesifikasi.

Kriteria keberterimaan harus ditetapkan berdasarkan rentang yang diamati pada variasi *bets* yang menunjukkan kinerja *in vivo* yang masih dapat diterima, serta tujuan penggunaan produk. Kapabilitas proses dan data stabilitas dapat juga dipertimbangkan untuk menentukan kriteria keberterimaan.

Selain itu, adanya parameter uji dan kriteria keberterimaan yang berbeda dapat diterapkan pada saat pelulusan produk maupun pada saat shelf life namun harus dijustifikasi dengan jelas.

Berikut merupakan parameter uji yang termasuk ke dalam spesifikasi sediaan inhalasi.

Tabel 3. Spesifikasi Produk Inhalasi

Spesifikasi	Aerosol inhalasi (<i>Inhalation aerosols/ Metered dose inhaler (MDI)/Pressurised metered dose inhaler</i>)	Serbuk inhalasi (<i>Inhalation powders/ Dry powder inhaler (DPI)</i>)		Produk untuk Nebulisasi		Semprot inhalasi (<i>Inhalation sprays/non-pressurised metered dose inhaler</i>)
		Device-metered	Pre-metered	Dosis tunggal	Dosis ganda	
1. Deskripsi	V	V	V	V	V	V
2. Penetapan Kadar	V	V	V	V	V	V
3. Kadar Air	V	V	V	-	-	-
4. Dosis Penghantaran rata-rata	V	V	V	-	-	V
5.Keseragaman dosis penghantaran	V	V	V	-	-	V
6.Keseragaman kandungan/ unit dosis	-	V	V	V	-	-
7. Massa partikel halus	V	V	V	V*	V*	V
8. Laju kebocoran	V	-	-	-	-	-
9. Batas mikroba	V	V	V	V	V***	V
10. Sterilitas	-	-	-	V**	V**	-
11.Leachables	V	-	-	V	V	V
12. Kadar pengawet	-	-	-	-	V***	V***
13. Jumlah aktuasi per wadah	V	V	-	-	-	V
14. Bahan partikulat	V	V	V	V	V	V

Keterangan

* untuk suspensi

** untuk produk steril

*** jika terdapat pengawet

1. Deskripsi

Deskripsi untuk formulasi maupun alat penghantaran (meliputi aktuator) harus disertakan. Untuk produk nebulisasi, harus dijelaskan mengenai *immediate packaging* (sebagai contoh: *translucent LDPE nebule*).

2. Penetapan Kadar

Untuk sediaan dosis ganda, jumlah zat aktif harus ditentukan per unit bobot atau per unit volume. Sedangkan untuk sediaan dosis tunggal, penetapan kadar harus dinyatakan sebagai massa per unit dosis.

3. Kadar air

Batas kadar air harus ditetapkan berdasarkan hasil uji stabilitas. Jika hasil kadar air tersebut stabil selama masa kedaluwarsa produk atau jika perubahan kadar air tidak mengakibatkan perubahan pada parameter lainnya, uji kadar air dapat tidak dilakukan namun perlu disertai justifikasi secara menyeluruh.

4. Dosis Penghantaran Rata-Rata

Jumlah dosis zat aktif dalam satu aktuasi harus ditentukan dengan cara menghitung rata-rata dari hasil uji keseragaman dosis penghantaran, perlu dilakukan koreksi untuk mengkonversi dari jumlah "per dosis" menjadi jumlah "per aktuasi". Batas yang dapat diterima adalah $\pm 15\%$ dari yang tertera pada label.

5. Keseragaman Dosis Penghantaran

Uji keseragaman dosis penghantaran harus dilakukan dengan menggunakan metode farmakope atau jika tidak tersedia di farmakope dapat menggunakan metode alternatif yang divalidasi dengan tepat. Kriteria keberterimaan yang diterapkan harus konsisten dengan farmakope, dengan penyesuaian yang diperlukan untuk menguji variabilitas intra dan antar perangkat.

Penggunaan keragaman bobot per aktuasi sebagai pengganti keseragaman kandungan dari dosis penghantaran dapat diterima untuk formulasi larutan dan harus disertai dengan justifikasi.

6. Keseragaman kandungan/Keseragaman Unit Dosis

Keseragaman kandungan dilakukan dengan mengeluarkan sampel dari wadah sesuai dengan instruksi pada brosur. Harus diberikan justifikasi terhadap batas keberterimaan dengan mempertimbangkan persyaratan farmakope. Penggunaan keragaman bobot per aktuasi sebagai pengganti keseragaman kandungan dapat diterima untuk formulasi larutan disertai dengan justifikasi.

7. Massa partikel halus

Pengujian massa partikel halus harus dilakukan dengan menggunakan metode *impinger* atau *impactor multistage* yang telah divalidasi, atau metode alternatif lain yang telah divalidasi.

Penentuan batas atas dan batas bawah dapat diperoleh dari hasil gabungan tahapan sesuai dengan distribusi ukuran partikel yaitu kurang dari 5 μm , meskipun batas alternatif dapat diterima dengan justifikasi yang memadai.

Hasil dilaporkan dalam bentuk massa Obat yang terdeposit, bukan dalam bentuk persentase dosis (atau parameter turunan lainnya).

8. Laju Kebocoran

Uji laju kebocoran beserta kriteria keberterimaan harus menjadi bagian dalam spesifikasi.

9. Batas Mikroba

Uji batas mikroba harus dilakukan sesuai dengan uji yang tercantum dalam farmakope atau jika tidak akan dimasukkan dalam spesifikasi harus dilengkapi dengan justifikasi secara menyeluruh.

10. Sterilitas

Uji Sterilitas harus dilakukan sesuai dengan uji yang tercantum dalam farmakope.

11. *Leachables*

Uji dan kriteria keberterimaan *leachables* harus menjadi bagian dalam spesifikasi berdasarkan hasil pengembangan Obat terhadap parameter *extractable* dan *leachables* dan hasil penilaian keamanan.

12. Kadar Pengawet
- Penetapan kadar pengawet harus dilakukan jika ditambahkan pengawet dalam sediaan.
13. Jumlah aktuasi per wadah
- Jumlah aktuasi per wadah harus menunjukkan tidak kurang dari jumlah aktuasi yang tercantum pada label.
14. Bahan Partikulat
- Bahan partikulat dapat dihasilkan selama proses produksi, dari komponen formulasi dan dari wadah dan komponen penutup. Kadar bahan partikulat dapat meningkat seiring waktu, suhu, dan tekanan. Jika kadar partikulat pada data stabilitas yang dihasilkan menunjukkan tidak meningkat seiring waktu, hal tersebut dapat menjadi justifikasi bahwa pengujian ini dapat dilakukan hanya pada pelulusan produk.

E. Stabilitas

- Semua produk inhalasi harus diuji stabilitasnya terhadap parameter stabilitas yang tercantum dalam spesifikasi produk. Uji stabilitas harus mencakup pengujian parameter mutu Obat yang rentan mengalami perubahan selama penyimpanan yang dapat mempengaruhi mutu, keamanan, dan/atau khasiat Obat. Pengujian stabilitas meliputi parameter fisika, kimia, biologi dan mikrobiologi, kandungan pengawet, dan uji fungsional. Metode analisis yang digunakan harus sudah tervalidasi dan merupakan metode yang *stability-indicating*.
- Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam melakukan uji stabilitas produk inhalasi, yaitu:
1. Uji Stabilitas Produk MDI dan DPI
- Produk MDI dan DPI sebaiknya dievaluasi terhadap parameter mutu sebagaimana direkomendasikan pada *Tabel 4* (namun tidak terbatas pada) selama uji stabilitas.

Tabel 4. Parameter Uji Stabilitas untuk Produk MDI dan DPI

Parameter	MDI	DPI
Deskripsi/pemerian	V	V
Penetapan kadar	V	V
Cemaran dan produk degradasi	V	V
Valve delivery (Shot Weight)	V	-
Delivery Dose Uniformity (DDU)	V	V
Distribusi ukuran partikel aerodinamik*	V	V
Bahan partikulat	V	V
Batas mikroba	V	V
Leachables	V	-
Kadar air/lembab	V	V
Laju kebocoran	V	-

- *Untuk MDI berupa suspensi, *DPI device-metered*, dan DPI dosis ganda yang mengandung unit dosis *pre-metered*, uji stabilitas pada betas stabilitas primer harus menentukan dampak kondisi dan lama penyimpanan terhadap APSD.
- Selama pelaksanaan uji stabilitas, produk MDI atau DPI harus disimpan dalam posisi kemasan menghadap ke atas dan ke bawah atau ke atas dan horisontal. Jika data cukup menunjukkan bahwa orientasi kemasan tidak mempengaruhi mutu produk, uji stabilitas rutin dapat dilakukan hanya dalam 1 (satu) orientasi kemasan.
2. Uji stabilitas cairan inhalasi, suspensi inhalasi, dan semprot inhalasi
- Parameter yang dievaluasi pada uji stabilitas meliputi pemerian,

identifikasi, penetapan kadar, cemaran dan produk degradasi, kadar pengawet, sterilitas, bahan partikulat, pH, osmolalitas, *net content*, *weight loss*, dan *leachables*. Untuk sediaan suspensi, terdapat parameter distribusi ukuran partikel. Untuk semprot inhalasi, parameter lainnya meliputi *pump delivery*, *spray content uniformity*, dan distribusi ukuran partikel/droplet. Informasi terkait parameter uji yang direkomendasikan (namun tidak terbatas pada) selama uji stabilitas tercantum pada *Tabel 5*.

Tabel 5. Parameter Uji Stabilitas untuk Cairan, Suspensi, dan Semprot Inhalasi

Parameter	Cairan Inhalasi	Suspensi Inhalasi	Semprot Inhalasi
Deskripsi/pemerialan	V	V	V
Identifikasi	V	V	V
Penetapan kadar	V	V	V
Cemaran dan produk degradasi	V	V	V
Kadar pengawet	V	V	V
Sterilitas	V	V	V
Bahan partikulat	V	V	V
pH	V	V	V
Osmolalitas	V	V	V
<i>Net content</i>	V	V	V
<i>Leachables</i>	V	V	V
<i>Weight loss</i>	V	V	V
Distribusi ukuran partikel/droplet	-	V	V
<i>Pump delivery</i>	-	-	V
<i>Spray content uniformity</i>	-	-	V

- Uji stabilitas produk harus mencakup parameter *weight loss* dan *leachables*. Kriteria keberterimaan *weight loss* harus tersedia untuk produk inhalasi yang dikemas dalam sistem kemasan semipermeabel. Pengujian ini digunakan untuk mengevaluasi tingkat transmisi lembab dari sistem kemasan dan tingkat protektif kemasan sekunder.
- Jika kemasan primer secara tidak langsung terpapar dengan komponen kemasan, mencakup label (sebagai contoh, tinta, kertas, komponen adhesif), tingkat *leachables* yang berasal dari kemasan, label, atau bahan terkait lainnya harus ditentukan. Prosedur yang digunakan harus tervalidasi dan memiliki batas deteksi dan kuantifikasi yang sesuai untuk potensi *leachables*.
3. Produk inhalasi dapat dipengaruhi oleh orientasi penyimpanan kemasan, sebagai contoh, level *leachables*, *pump appearance*, *weight loss*, penetapan kadar, distribusi ukuran partikel, dan *spray content uniformity* (SCU). Uji stabilitas primer harus mencakup penyimpanan produk pada berbagai orientasi kemasan (menghadap ke atas dan ke bawah, atau ke atas dan horisontal) untuk mengkarakterisasi berbagai perbedaan pengaruh penyimpanan dan menentukan orientasi penyimpanan yang optimum. Pengolahan data dilakukan secara terpisah untuk setiap orientasi penyimpanan. Jika data cukup menunjukkan bahwa orientasi tertentu tidak mempengaruhi mutu produk, uji stabilitas rutin dapat dilakukan hanya dengan satu orientasi penyimpanan kemasan.
 4. Jika produk menyertakan kemasan sekunder untuk melindungi Obat dari cahaya dan/atau kelembaban, lamanya waktu penggunaan produk setelah kemasan pelindung dilepas harus ditentukan melalui uji stabilitas. Uji stabilitas dilakukan dengan mengeluarkan produk dari

kemasan pelindungnya mendekati akhir masa simpan dan menguji produk terhadap spesifikasi yang telah ditetapkan.

Selanjutnya, pelaksanaan uji stabilitas untuk produk inhalasi mengikuti ketentuan pada *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product* dan pedoman lain yang relevan (Pedoman ICH Q1A(R2), Q1B, Q1C, Q1D, Q1E, Q1F, dan pedoman dari WHO).

BAB III
PRODUK NASAL

A. Aspek Umum

Sediaan nasal merupakan sediaan non steril yang menghantarkan Obat ke dalam rongga hidung untuk tujuan efek lokal. Umumnya, sediaan nasal berupa semprot hidung atau tetes hidung seperti dekongestan, antibiotik, dan mukolitik bertujuan untuk mengobati pilek, rhinitis alergi, dan infeksi. Saat ini, sediaan nasal untuk target pengobatan secara sistemik juga banyak dikembangkan karena absorpsi Obat yang cepat tanpa melewati metabolisme lintas pertama di hati. Sediaan nasal untuk tujuan sistemik harus steril. Sebagai contoh, desmopressin untuk mengobati penyakit diabetes insipidus.

Selain memberikan aktivitas farmakologi, dalam pembuatan sediaan nasal juga perlu dipertimbangkan bahwa sediaan nasal tidak boleh mengganggu kinerja pembersihan silia di mukosa hidung. Oleh karenanya, formulasi sediaan nasal umumnya menghindari penggunaan pembawa selain air.

B. Kategori Produk

Produk nasal merupakan bentuk sediaan yang menghantarkan Obat ke dalam rongga hidung. Kategori produk nasal meliputi semprot nasal, aerosol nasal, cairan nasal, dan serbuk nasal. Informasi terkait kategori produk nasal tercantum pada *Tabel 6*.

Tabel 6. Kategori Produk Nasal		
No	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
1.	Semprot nasal (<i>Nasal spray/non-pressurised metered dose nasal spray</i>)	Bentuk sediaan cair tidak bertekanan yang menghantarkan Obat ke dalam rongga hidung, dikemas dalam sistem kemasan yang ketika diaktivasi dapat menghasilkan aerosol dan memberikan sejumlah dosis Obat secara terukur. Semprot nasal mengandung bahan aktif Obat yang terlarut atau tersuspensi dalam larutan atau campuran eksipien (misalnya pengawet, pengatur viskositas, <i>emulsifier</i> , dapar). Dosis Obat dapat diukur melalui pompa semprot atau telah diukur secara tepat saat produksi Obat. Sediaan dapat berupa dosis tunggal maupun dosis ganda, dan dapat memberikan efek lokal dan/atau sistemik.
2.	Aerosol nasal (<i>Nasal aerosol/pressurised metered dose nasal spray</i>)	Bentuk sediaan yang menghantarkan Obat secara lokal ke dalam rongga hidung, dikemas dalam sistem kemasan bertekanan yang dapat menghasilkan aerosol dan memberikan sejumlah dosis Obat secara terukur ketika diaktivasi melalui sistem katup dengan

No	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
		mekanisme aktuasi.
3.	Cairan nasal (<i>Nasal solution/Nasal liquids</i>)	Bentuk sediaan cair tidak bertekanan yang menghantarkan Obat secara lokal ke dalam rongga hidung, dapat berupa sediaan dosis tunggal maupun dosis ganda.
4.	Serbuk nasal (<i>Nasal powder</i>)	Bentuk sediaan serbuk yang menghantarkan Obat ke dalam rongga hidung melalui perangkat yang dapat menghasilkan aerosol dan memberikan sejumlah dosis Obat secara akurat.

C. Pengembangan Produk

Studi pengembangan produk nasal dilakukan untuk menetapkan bahwa bentuk sediaan, formulasi, proses produksi, sistem kemasan, atribut mikrobiologi dan petunjuk penggunaan sesuai dan menghasilkan kinerja produk farmasi yang dapat diterima.

Secara umum, pengujian untuk pengembangan produk dilakukan pada lebih dari satu betas, sehingga pengaruh variabilitas betas dapat dievaluasi. Pada setiap sediaan dengan satu kemasan dan satu kekuatan, pengujian dilakukan minimal pada dua betas. Untuk produk yang dikemas dalam sistem kemasan yang juga berfungsi sebagai perangkat penghantar (*delivery device*), dilakukan juga pengujian terhadap penghantaran formulasi oleh perangkat penghantar pada lebih dari satu betas. Pada saat pengembangan produk dalam hal sediaan dengan beberapa kekuatan dan ukuran kemasan, dapat digunakan desain *bracketing* dan/atau *matrixing* untuk mengurangi jumlah sampel uji, dengan dilengkapi justifikasi.

Data yang cukup harus tersedia untuk mendukung spesifikasi yang diusulkan. Selain itu, data yang cukup diperlukan untuk memberi jaminan yang memadai bahwa karakteristik kinerja tertentu yang tidak diuji secara rutin sudah melalui proses investigasi. Tidak semua betas yang digunakan dalam uji klinis perlu dilakukan pengujian, tetapi betas yang digunakan dalam uji klinis pivotal harus cukup dikarakterisasi untuk mendukung spesifikasi produk Obat.

Jika parameter pengujian pada Tabel 7 tidak dilakukan karena sifat khusus produk atau karena terdapat jaminan dengan cara lain dari parameter yang telah ditetapkan, diperlukan justifikasi untuk penghilangan pengujian tersebut.

Tabel 7 menunjukkan parameter untuk pengembangan produk nasal yang umum dilakukan untuk mengkarakterisasi produk nasal. Pengembangan produk nasal dilakukan seperti pada pengembangan produk inhalasi, dengan pengecualian tidak dilakukan uji massa partikel halus untuk produk nasal.

Data karakterisasi produk nasal terkait distribusi ukuran partikel/droplet harus tersedia, yang menunjukkan deposisi produk terlokalisasi di rongga hidung, yaitu dengan menunjukkan hasil pengujian sebagian besar ukuran partikel/droplet lebih besar dari 10 mikron.

Tabel 7. Pengembangan Produk Nasal

Studi Pengembangan Produk Nasal	Aerosol nasal (Nasal aerosol/pressurized metered dose nasal spray)	Serbuk nasal (Nasal powder) (Device-Metered)	Cairan nasal (Nasal solution/Nasal liquids)			Semprot nasal (Nasal spray/non-pressurized metered dose nasal spray)
			Dosis tunggal Drops	Dosis ganda Drops	Dosis tunggal Sprays	
1. Karakteristik fisik	Ya*	Ya	Ya*	Ya*	Ya*	Ya*
2. Justifikasi isi minimum	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
3. Extractables/ Leachables	Ya	Tidak	Ya	Ya	Ya	Ya
4. Keceragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus selama masa pakai wadah	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
5. Distribusi ukuran partikel/droplet	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya
6. Deposit aktuator/ mouth piece	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya
11. Persyaratan pengocokan	Ya*	Tidak	Ya*	Ya*	Ya*	Ya*
12. Priming awal wadah	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Ya
13. Re-priming wadah						
14. Persyaratan pembersihan	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya
15. Kinerja pada suhu rendah	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
16. Kinerja setelah siklus suhu	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Ya
17. Pengaruh kelembaban lingkungan	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
18. Robustness	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
19. Pengembangan perangkat penghantar	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
20. Efektifitas pengawet	Tidak	Tidak	Ya**	Ya**	Ya**	Ya**

* Untuk suspensi
**Jika ditambahkan pengawet

Pengembangan produk generik

Untuk produk nasal generik harus mempunyai ekivalensi dengan produk inovator/komparator. Ekivalensi terapeutik dengan produk inovator dibuktikan melalui uji *in vivo* dan/atau *in vitro* mengacu pada peraturan yang berlaku termasuk Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai tata laksana uji bioekivalensi dan pedoman internasional lainnya.

Pada sediaan *Nasal Spray*, dilakukan komparasi distribusi ukuran droplet antara produk generik dengan produk inovator menggunakan metode yang divalidasi, seperti metode difraksi laser. Selain itu, pada sediaan *Nasal Spray* dan *Nasal Powders* komparasi dilakukan juga terhadap dosis penghantaran. Untuk Sediaan *Nasal Drops* dilakukan uji komparasi volume droplet.

Uji komparasi tidak perlu dilakukan pada produk generik berupa cairan semprot hidung, yang digunakan dengan atau tanpa alat yang praktis sama, dalam bentuk sediaan larutan air, mengandung zat (-zat) aktif yang sama dalam kadar yang sama dan eksipien yang praktis sama dalam kadar yang sebanding dengan produk inovator.

Setiap perbedaan di luar variabilitas analitik normal harus disertai dengan justifikasi bahwa perbedaan tersebut tidak akan menghasilkan karakteristik deposisi dan/atau absorpsi yang berbeda.

Adanya keterbatasan atau bahkan ketiadaan data untuk *bets* yang diuji secara *in vivo*, berikut beberapa hal yang harus diperhatikan untuk pengembangan produk Obat, namun tidak terbatas pada:

1. *Extractables/Leachables*

Berkenaan dengan profil *extractables/ leachables*, penilaian keamanan dapat juga didasarkan pada perbandingan formulasi dan kemasan produk generik dengan produk inovator, jika tidak sebanding perlu dilakukan justifikasi.

2. Distribusi ukuran droplet

Jika tidak dilakukan uji *in vivo*, harus dilakukan pembuktian uji ekivalensi *in vitro*. Pengujian *bets* yang mewakili produksi komersial (misalnya dalam hal ukuran *bets*, metode produksi sediaan inhalasi dan perangkatnya) harus dibandingkan dengan *bets* yang digunakan untuk pembuktian ekivalensi *in vitro*.

3. Eksipien

Jika tidak dilakukan uji *in vivo*, spesifikasi untuk parameter tertentu, misal distribusi ukuran partikel dan bentuk pembawa (*shape of the carrier*) pada sediaan serbuk kering, harus berdasarkan pada *bets* yang digunakan saat pembuktian ekivalensi *in vitro*.

D. Spesifikasi

Daftar pada Tabel 8 merupakan uji yang biasanya ditetapkan sebagai spesifikasi untuk produk nasal. Masing-masing parameter (spesifikasi) telah dijelaskan pada bagian produk inhalasi.

Tabel 8. Spesifikasi Produk Nasal

Spesifikasi	Aerosol nasal (Nasal aerosol/ pressurised metered dose nasal spray)	Serbuk nasal (Nasal powder)	Cairan nasal (Nasal solution/Nasal liquids)			
			Dosis tunggal (drops)	Dosis ganda (drops)	Dosis tunggal (spray)	Semprot nasal (Nasal spray/ non-pressurised metered dose nasal spray)
1. Deskripsi	V	V	V	V	V	V
2. Penetapan kadar	V	V	V	V	V	V
3. Kadar air	V	V	-	-	-	-
4. Dosis Penghantaran rata-rata	V	V	-	V	-	V
5. Keceragaman dosis penghantaran	V	V	-	V	-	V
6. Keceragaman kandungan/ Keceragaman Unit Dosis	-	-	V	-	V	-
7. Laju kebocoran	V	-	-	-	-	-
8. Batas mikroba	V	V	V**	V	V**	V
9. Sterilitas	-	-	V*	V*	V*	V*
10. Kadar Pengawet	-	-	V**	V**	V**	V**
11. Jumlah aktuasi per wadah	V	V	-	-	-	V
12. Distribusi ukuran partikel	V	V	-	-	V	V
13. Spray pattern and plume geometry	V	-	-	-	-	V

Keterangan
* untuk produk steril
** jika terdapat pengawet

E. Stabilitas
Semua produk nasal harus diuji stabilitasnya terhadap parameter stabilitas yang tercantum dalam spesifikasi produk. Uji stabilitas harus mencakup pengujian parameter mutu Obat yang rentan mengalami perubahan selama penyimpanan yang dapat mempengaruhi mutu, keamanan, dan/atau khasiat Obat. Pengujian stabilitas meliputi parameter fisika, kimia, biologi dan mikrobiologi, kandungan pengawet, dan uji fungsional. Metode analisis yang digunakan harus sudah tervalidasi dan merupakan metode yang *stability-indicating*.
Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam melakukan uji

stabilitas produk nasal, yaitu:

1. Uji Stabilitas Produk Semprot Nasal (*Nasal Spray*)
Produk semprot nasal sebaiknya dievaluasi terhadap parameter:
 - a. Pemerian
 - b. Identifikasi
 - c. Penetapan kadar
 - d. Cemar dan produk degradasi
 - e. Kadar pengawet (jika mengandung pengawet)
 - f. *Spray content uniformity* (SCU)
 - g. Distribusi ukuran partikel atau droplet (sesuai bentuk sediaan)
 - h. Bahan partikulat
 - i. Batas mikroba
 - j. *Weight loss*
 - k. *Leachables*
 - l. pH
 - m. Viskositas
 - n. *Spray pattern dan plume geometry*

Metode analisis penetapan kadar yang digunakan harus dirancang mampu mendeteksi permasalahan stabilitas seperti degradasi bahan Obat, interaksi bahan Obat dengan kemasan, dan efek evaporasi pelarut dan/atau kebocoran.

Untuk semprot nasal bentuk larutan dan suspensi, harus tersedia metode tervalidasi dan kriteria keberterimaan yang sesuai untuk pengujian bahan partikulat. Jika data stabilitas menunjukkan tidak terdapat peningkatan bahan partikulat, hal ini dapat menjadi justifikasi bahwa uji bahan partikulat hanya dilakukan untuk perilsan betas produk.

Uji stabilitas produk *nasal spray* harus mencantumkan *weight loss*. Karena orientasi penyimpanan berpengaruh terhadap karakteristik penutupan sistem kemasan, uji *weight loss* dilakukan dengan menyimpan produk dengan kemasan menghadap ke atas dan ke bawah atau ke atas dan horisontal.

Uji stabilitas harus mencakup *leach* senyawa dari komponen elastomerik atau plastik dari sistem kemasan Obat. Contoh *leachables* adalah nitrosamin, monomer, plastisizer, akselerator, antioksidan, dan *vulcanizing agent*. Jika terdapat korelasi diantara tingkat *leachables* pada produk Obat selama masa simpan dan *extractables* komponen kemasan Obat, evaluasi *leachables* pada uji stabilitas rutin selanjutnya tidak diperlukan.

Untuk sediaan yang mengandung bahan pengatur viskositas, parameter viskositas harus diuji pada perilsan betas dan selama uji stabilitas dengan prosedur dan kriteria keberterimaan yang sesuai.

2. Uji Stabilitas Produk Aerosol Nasal
Parameter yang sebaiknya diuji untuk sediaan aerosol nasal meliputi:
 - a. Pemerian (termasuk Obat, wadah, katup, dan komponennya)
 - b. Penetapan kadar
 - c. Produk degradasi
 - d. Penetapan kadar kosolven (jika perlu)
 - e. Keseragaman kandungan (*dose content uniformity*)
 - f. Jumlah aktuasi per kemasan yang tercantum dalam label sesuai dengan *dose content uniformity*
 - g. Distribusi ukuran partikel aerodinamik
 - h. *Valve delivery (shot weight)* / penghantaran katup
 - i. *Extractables/leachables* dari plastik dan komponen elastomerik

- j. Water content
- k. Batas mikroba
- l. Laju kebocoran

Sampel sebaiknya disimpan dalam kemasan menghadap ke atas dan ke bawah atau ke atas dan horisontal.

Selanjutnya, pelaksanaan uji stabilitas untuk produk nasal mengikuti ketentuan pada *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product* dan pedoman lain yang relevan (Pedoman ICH Q1A(R2), Q1B, Q1C, Q1D, Q1E, Q1F, dan pedoman dari WHO).

BAB IV EKSIPIEN

Spesifikasi dan kriteria keberterimaan untuk bahan baku yang digunakan dalam sediaan inhalasi dan nasal umumnya mengacu pada kompendia. Selain persyaratan umum yang terdapat pada kompendia, beberapa pengujian tambahan diperlukan untuk mengkarakterisasi bahan baku, termasuk eksipien yang digunakan dalam sediaan dan harus tercantum dalam spesifikasi.

Eksipien yang digunakan pada produk inhalasi (cairan inhalasi, suspensi inhalasi, semprot inhalasi) membutuhkan karakterisasi yang lebih menyeluruh dengan tambahan pengujian yang komprehensif, dibandingkan pengujian pada produk Obat dengan rute pemberian lain. Hal ini dikarenakan rute pemberian dan sifat sensitif dari populasi pasien yang berbeda yang menggunakan produk inhalasi.

Sebagai contoh untuk sediaan inhalasi serbuk kering/ *dry powder inhaler* (DPI), pengujian ukuran partikel *multi-point* yang sesuai harus dilakukan juga pada eksipien atau pada granula eksipien dan/atau pada bahan baku Obat. Kriteria keberterimaan pengujian, harus dapat dipenuhi oleh hasil produksi untuk studi *in vivo* (studi klinik pivotal dan/atau studi komparatif), meskipun data *in vitro* (dari *multistage/impringer*) sudah mencukupi untuk menunjukkan kesesuaian terhadap kriteria keberterimaan yang ekstrim.

Untuk sediaan nasal dan suspensi inhalasi juga harus dilakukan pengujian tambahan terhadap eksipien kritis, guna memastikan keamanan dan efektivitas Obat. Eksipien kritis yang terdapat dalam formulasi suspensi merupakan eksipien yang dapat mempengaruhi karakteristik suspensi dan/atau karakteristik partikel sehingga dapat mempengaruhi mutu, stabilitas atau kinerja Obat. Salah satu contoh eksipien kritis yaitu selulosa mikrokristalin untuk semprot nasal (nasal *spray*). Kesesuaian sifat fisikokimia dari eksipien kritis ini harus diinvestigasi secara menyeluruh dan didokumentasikan.

Sumber dari masing-masing eksipien harus dievaluasi, dan bahan yang dipasok harus memenuhi kriteria keberterimaan yang ditetapkan berdasarkan hasil pengujian dari minimal satu betas yang digunakan dalam proses registrasi produk Obat. Namun, untuk eksipien kritis dari sediaan suspensi, sumbernya harus diidentifikasi dan harus tersedia hasil pengujian dari beberapa betas. Demikian juga ketika terdapat perubahan pemasok eksipien sebelum pengajuan registrasi, maka pemasok baru tersebut harus dapat menyediakan bahan baku dengan mutu yang setara dan harus tersedia data pendukungnya.

Selain itu, pengujian mutu mikrobiologi juga harus dipertimbangkan, dan apabila pengujian mutu mikrobiologi tidak dilakukan secara rutin, justifikasi harus tersedia.

Eksipien dapat dibedakan menjadi:

1. Eksipien farmakope

Eksipien yang umum digunakan pada produk inhalasi atau nasal, dan diuji sesuai monografi pada farmakope dapat digunakan. Setiap eksipien yang tidak umum digunakan pada produk inhalasi dan nasal harus terbukti aman dengan menyerahkan data keamanan sesuai dengan rute pemberian yang diajukan.

Ketika digunakan eksipien farmakope, spesifikasi yang ditetapkan tidak senantiasa memberikan jaminan yang memadai dalam hal penetapan kadar, mutu atau kemurnian bahan baku atau unjuk kinerja produk Obat. Oleh karena itu, spesifikasi bahan baku tersebut harus dilengkapi dengan pengujian yang sesuai (misalnya namun tidak terbatas pada, distribusi ukuran partikel, partikel asing) untuk memastikan reproduktibilitas dari betas ke betas bahan

baku tersebut. Pengujian ini relevan khususnya untuk eksipien farmakope yang memiliki dampak pada kemurnian produk inhalasi atau sifat kinerja (misalnya, distribusi ukuran partikel atau droplet, keseragaman isi *spray*) dari sediaan suspensi. Prosedur uji tambahan harus tersedia, dan kriteria keberterimaan harus menggambarkan data dari eksipien yang digunakan dalam bets yang terdaftar (misalnya, bets uji klinik kritikal, *biobatch*, bets stabilitas primer, bets produksi).

Apabila kriteria keberterimaan untuk parameter fisikokimia (misalnya, distribusi bobot molekul, viskositas) dari eksipien polimer memiliki rentang yang lebih lebar dibandingkan dengan data pada bets yang diserahkan, maka kriteria keberterimaan tersebut dapat diterima, dengan justifikasi yang menunjukkan bahwa rentang yang diusulkan tidak mempengaruhi mutu Obat. Justifikasi harus didasarkan pada data saat pelulusan produk dan data stabilitas yang memadai, yang spesifik untuk produk Obat yang disiapkan dengan atribut eksipien mendekati batas rentang yang diizinkan.

2. Eksipien non farmakope

Eksipien yang monografinya tidak tersedia di farmakope harus terbukti aman ketika diberikan melalui rute pemberian inhalasi atau nasal. Pengujian spesifikasi eksipien dan kriteria keberterimaan, khususnya yang berkaitan dengan kemurnian, harus ditetapkan berdasarkan hasil dari bets yang digunakan dalam studi keamanan.

Produsen bahan eksipien non farmakope harus menyediakan dokumen pendukung yang memberikan informasi terkait eksipien non farmakope pada saat permohonan registrasi. Informasi harus mencakup prosedur analisis, kriteria keberterimaan, dan deskripsi singkat terkait produksi dan pengujian.

Kesesuaian sifat toksikologi dari eksipien untuk produk Obat harus diinvestigasi secara menyeluruh dan didokumentasikan.

Pemohon harus melakukan konfirmasi terhadap hasil dari pemasok dengan menguji setiap eksipien yang digunakan dalam menyiapkan bets produk Obat yang diserahkan (misalnya, bets uji klinik kritikal, bets stabilitas primer, *bio batch*, bets produksi)

BAB V KEMASAN

A. PENDAHULUAN

Sistem kemasan suatu produk Obat tergantung pada bentuk sediaannya. Informasi terkait komponen sistem kemasan sangat diperlukan agar sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jenis informasi yang diperlukan sesuai dengan bentuk sediaan dan rute pemberian. Untuk produk Obat inhalasi diperlukan informasi yang lebih rinci dibandingkan sistem kemasan untuk sediaan oral padat. Terlebih untuk bentuk sediaan berbasis cairan yang lebih berpotensi berinteraksi dengan komponen kemasan.

Sistem kemasan pada sediaan inhalasi harus memberikan perlindungan untuk setiap bentuk sediaan dari faktor-faktor seperti suhu, cahaya, yang dapat menyebabkan penurunan kualitas sediaan selama masa simpannya. Penyebab umum penurunan kualitas biasanya seperti paparan cahaya, hilangnya penguapan pelarut, paparan gas reaktif, penyerapan uap air, dan kontaminasi mikroba, walaupun tidak semua produk Obat rentan terhadap degradasi oleh faktor-faktor tersebut di atas.

Kesesuaian sistem kemasan yang digunakan untuk penyimpanan, transportasi (pengiriman) dan penggunaan Obat harus dijelaskan. Penjelasan menyangkut hal-hal seperti pemilihan bahan kemasan, perlindungan terhadap pengaruh kelembaban dan cahaya, kompatibilitas antara bahan kemasan dan Obat termasuk interaksi Obat dengan kemasan, *leaching*, keamanan bentuk kemasan dan ketepatan dosis pemberian dari alat yang digunakan sebagai bagian Obat jadi.

Dalam mengevaluasi kinerja sistem kemasan harus memperhatikan dua faktor berikut:

- a. Fungsi
Sistem kemasan dirancang untuk meningkatkan kepatuhan pasien, meminimalkan limbah, meningkatkan kemudahan penggunaan, dan fungsi lainnya.
- b. Penghantaran Obat
Penghantaran Obat inhalasi tergantung pada kemampuan sistem kemasan untuk menghantarkan Obat dalam dosis atau kecepatan yang tertera pada brosur, seperti pada *Dry Powder Inhaler* (DPI) dan *Metered Dose Inhaler* (MDI).

B. SISTEM KEMASAN

Sistem kemasan produk inhalasi dan nasal terdiri dari:

- Wadah; canister,
- penutup,
- pompa; dan
- kemasan pelindung.

Komposisi semua komponen sistem kemasan harus tersedia dan sesuai dengan standar yang relevan, misalnya farmakope, terkait tujuan penggunaannya. Untuk komponen non-kompendial, selain penggunaan resin, penambahan apapun yang digunakan harus dijelaskan.

Beberapa ketentuan dibawah ini berlaku untuk semua jenis produk kecuali ditentukan lain. Ketentuan yang berkaitan dengan pompa berlaku untuk produk Obat semprot hidung dan inhalasi. Penggunaan istilah pompa mengacu pada semua komponen yang berkaitan untuk *metering*, *atomization*, dan penghantaran formulasi kepada pasien. Pompa yang bekerja dengan baik dapat menyempatkan Obat secara berulang dengan dosis yang tepat dan akurat, sesuai bentuk fisik yang diinginkan.

Dosis produk Obat semprot hidung dan inhalasi tergantung pada desain, reproduktibilitas, dan karakteristik kinerja sistem kemasan. Pemilihan pompa yang sesuai untuk karakteristik formulasi tertentu seperti, viskositas, bobot jenis, tegangan permukaan, sifat reologi sangat berpengaruh untuk kinerja pompa yang baik dan, yang pada akhirnya berkaitan dengan produk Obat. Parameter aktuasi seperti gaya, kecepatan, waktu tahan dan waktu kembali (*hold and return times*), juga harus dipertimbangkan saat memilih pompa.

Selain itu, desain (jumlah dan dimensi *inlet channels*, *swirl chambers*), kinerja pompa, serta kompatibilitas pompa, wadah, dan tutup dengan komponen formulasi, harus diteliti dan ditetapkan secara menyeluruh sebelum memulai uji kritis klinis *critical clinical*, bioekivalensi, dan stabilitas primer.

Perangkat harus dirancang untuk mencegah terjadinya pengukuran parsial formulasi saat digunakan sesuai instruksi penggunaan. Penggunaan mekanisme penghitungan aktuasi untuk produk Obat multidosis direkomendasikan untuk meningkatkan kepatuhan pasien.

Untuk perangkat berpengukur untuk nasal atau produk semprot inhalasi yang dirancang menggunakan reservoir yang dapat diganti, perangkat harus spesifik untuk reservoir dengan formulasi Obat tertentu. Penggunaan reservoir alternatif yang mengandung formulasi Obat yang berbeda tidak diperbolehkan. Direkomendasi untuk menambahkan mekanisme pencegahan terjadinya pemberian dosis ganda yang tidak diinginkan.

Untuk perangkat berpengukur untuk nasal atau produk semprot inhalasi yang dirancang menggunakan reservoir yang dapat diganti, perangkat harus spesifik untuk reservoir dengan formulasi Obat tertentu. Penggunaan reservoir alternatif yang mengandung formulasi Obat yang berbeda tidak diperbolehkan. Direkomendasi untuk menambahkan mekanisme pencegahan terjadinya pemberian dosis ganda yang tidak diinginkan.

Komposisi dan kualitas bahan yang digunakan dalam sistem kemasan harus dipilih dengan cermat. Untuk pertimbangan keamanan, bahan yang dipilih harus meminimalkan atau menghilangkan *leachables* tanpa mengurangi integritas atau kinerja produk Obat.

Identitas dan konsentrasi *leachables* berulang dalam formulasi produk Obat atau plasebo (formulasi produk Obat tanpa zat aktif Obat) harus ditentukan sampai akhir masa simpan produk. Jika memungkinkan, hasilnya harus dikorelasikan dengan profil *extractables* dari sistem kemasan yang ditentukan dari berbagai kondisi ekstraksi. Evaluasi *leachables* dalam formulasi Obat untuk uji stabilitas rutin di kemudian hari tidak diperlukan ketika korelasi seperti itu ada.

Secara umum, level komponen yang dapat terekstraksi harus lebih besar dari level *leachables* agar korelasi dianggap valid.

C. KEAMANAN SISTEM KEMASAN

Untuk produk Obat sediaan inhalasi diperlukan studi yang komprehensif terkait dengan sistem kemasan, yaitu meliputi:

1. Studi ekstraksi pada komponen pengemasan untuk mengidentifikasi keberadaan dan konsentrasi bahan kimia yang dapat bermigrasi ke dalam sediaan.
2. Evaluasi toksikologi dari zat-zat yang diekstraksi untuk menentukan tingkat paparan yang aman melalui rute pemberian yang ditentukan pada label.

Produk inhalasi dan nasal merupakan Obat yang penggunaannya melalui saluran pernapasan. Derajat perhatian terhadap kemungkinan interaksi komponen kemasan dengan bentuk sediaan terkait dengan rute pemberian tertera pada Tabel berikut:

Derajat perhatian terhadap interaksi komponen kemasan - bentuk sediaan terkait dengan rute pemberian	Kemungkinan Interaksi Komponen Kemasan – Bentuk sediaan		
	Tinggi	Sedang	Rendah
Sangat tinggi	Aerosol inhalasi; Cairan Inhalasi	Serbuk Inhalasi	
Tinggi	Nasal Aerosols dan Nasal Sprays		

D. KESESUAIAN PADA SISTEM KEMASAN

Komponen kemasan yang kompatibel dengan bentuk sediaan tidak akan berinteraksi dan menyebabkan perubahan kualitas yang tidak dapat diterima. Interaksi yang di maksud contohnya seperti:

- Hilangnya potensi karena penyerapan atau adsorpsi zat aktif Obat,
- Degradasi zat aktif yang diinduksi oleh *chemical entity leached* dari komponen kemasan;
- Pengurangan konsentrasi eksipien karena penyerapan,
- Degradasi karena adsorpsi atau *leachable-induced*;
- Pengendapan;
- Perubahan pH;
- Perubahan warna pada bentuk sediaan atau komponen kemasan; atau
- Peningkatan kerapuhan komponen kemasan.

Beberapa interaksi antara komponen kemasan dengan bentuk sediaan dapat terdeteksi selama studi kualifikasi pada sistem kemasan dan komponennya. Namun ada yang hanya dapat diketahui dalam studi stabilitas. Oleh karena itu, setiap perubahan selama studi stabilitas harus dicatat karena mungkin saja disebabkan dari interaksi antara bentuk sediaan dan komponen kemasan sehingga perlu diteliti dan ditindaklanjuti.

E. KOMPONEN KRITIS SISTEM KEMASAN

Informasi terkait karakteristik komponen kritis dari sistem kemasan berfungsi untuk memastikan kesesuaian dalam produksi Obat. Informasi yang harus diberikan antara lain terkait:

- Kriteria keberterimaan,
- Prosedur pengujian,
- Sertifikat analisis, dan
- Rencana pengambilan sampel analitis untuk komponen kritis (jumlah sampel yang diuji, sampel individu atau gabungan tertentu, jumlah replikasi analisis per sampel)

Komponen kritis didefinisikan sebagai:

- 1) Komponen yang berkontak langsung dengan pasien (mulut atau hidung) atau dengan formulasi, seperti canister dan aktuator; atau
- 2) Komponen yang mempengaruhi mekanisme kerja perangkat secara keseluruhan, seperti metering valve, fitur tambahan seperti pengatur jarak terintegrasi, penghitung dosis terintegrasi; atau
- 3) Kemasan pelindung seperti kemasan sekunder

Berikut beberapa komponen kritis dalam produk inhalasi:

1. Metered Dose Inhaler (MDI)

Sistem kemasan produk MDI terdiri dari perangkat penyusun, yaitu:

- canister,
- aktuator,
- *metering valve*,
- fitur tambahan (pengatur jarak terintegrasi, penghitung dosis terintegrasi),
- kemasan sekunder sebagai pelindung.

Beberapa hal berikut termasuk dalam *Critical Quality Attributes* (CQAs) untuk sistem kemasan produk MDI, antara lain:

- a) Sifat material/bahan perangkat penyusun MDI
Adanya propelan organik/pembawa (*vehicle*) dalam formulasi MDI, dapat menyebabkan terjadi *leaching* senyawa dari komponen katup dan/atau tabung sistem penutupan wadah ke dalam formulasi, yang merupakan potensi masalah keamanan atau keefektifan.
Material/Bahan perangkat penyusun berpotensi mempengaruhi penghantaran dosis dan distribusi ukuran partikel (*Aerodynamic Particle Size Distribution*/APSD) dari produk MDI, seperti sifat permukaan perangkat dan/atau komponennya. Oleh karena itu, sifat bahan yang digunakan dalam fabrikasi perangkat dan komposisi kuantitatif setelah fabrikasi harus dipertimbangkan dengan baik.
- b) Dimensi perangkat: lubang aktuator, *mouthpiece*, ruang pengukur (*metering chamber*)
Bagian perangkat MDI berperan dalam menghasilkan partikel aerosol, menentukan karakteristik aerosol, dan mengontrol jumlah Obat yang tersedia untuk pasien. Misalnya, ukuran lubang aktuator dapat mempengaruhi distribusi ukuran partikel, kecepatan semprot, *plume geometry*, dan pola semprotan.
- c) Material kemasan sekunder
Kemasan sekunder produk MDI seperti kantong foil berfungsi memberikan perlindungan tambahan pada produk dari kelembaban. Sehingga perlindungan tambahan tersebut dianggap penting.

2. *Dry-powder inhaler (DPI)*

Komponen perangkat penyusun DPI merupakan komponen kritis. Sistem kemasan DPI terdiri dari:

- perangkat penyusun, dan
- kemasan sekunder sebagai pelindung (bungkus luar, karton).

Seperti halnya MDI, bahan yang digunakan untuk fabrikasi bagian perangkat DPI dapat bersentuhan langsung dengan formulasi dan pasien, sehingga berpotensi mempengaruhi keamanan dan kinerja produk. Beberapa hal berikut termasuk dalam *Critical Quality Attributes* (CQAs) untuk sistem kemasan produk DPI, antara lain:

- a) Sifat material/bahan perangkat penyusun DPI
Interaksi permukaan partikel Obat, seperti adhesi Obat ke permukaan *mouthpiece*, dapat mempengaruhi dosis yang diberikan dan distribusi ukuran partikel. Oleh karena itu, sifat bahan yang digunakan dalam komponen bagian penyusun perangkat adalah penting dan komposisi secara kuantitatif dari komponen bagian penyusun perangkat setelah pencetakan harus dipertimbangkan sebagai CQAs.
- b) Dimensi Perangkat
Bagian-bagian perangkat DPI berfungsi sebagai sistem penghantaran Obat. Desain, geometri, dan dimensi perangkat penyusun dapat mempengaruhi resistensi perangkat, aliran udara, *shear*, dan turbulensi yang dihasilkan dalam perangkat.

- c) Kemasan sekunder
Kemasan sekunder DPI seperti kantong foil dapat memberikan perlindungan tambahan pada produk dari kelembaban. Sehingga perlindungan tambahan tersebut dianggap penting.

F. INFORMASI SISTEM KEMASAN DALAM REGISTRASI PRODUK INHALASI

Beberapa informasi berikut perlu dicantumkan dalam dokumen mutu pada saat registrasi untuk memastikan kualitas produk yang berkelanjutan sehubungan dengan sistem kemasan.

Tabel 9. Informasi Sistem Kemasan yang Dibutuhkan Dalam Registrasi Produk MDI atau DPI

	MDI			MDI & DPI	DPI
	Canister	Valves dan komponen	Aktuator/ <i>Mouthpiece</i> dan asesori tambahan	Kemasan pelindung	Perangkat dan komponen
Produsen perangkat penyusun dan komponennya (wadah, penutup, dan pompa rakitan)	√	√	√	√	√
Komposisi dan kontrol dari material untuk komponen kritis	√	√	√	√	√
Gambar teknis dengan dimensi dan toleransi yang tepat	√	√	√	√	√
Profil Kualitatif dan Kuantitatif <i>Extractable</i> Prosedur untuk mengendalikan residu ¹	√	√			
Evaluasi Toksikologi <i>Extractable</i> (dan Residu ¹)	√	√			
Spesifikasi dan Metode Pengujian kemasan ²	√	√	√	√	√
Sertifikat Analisis	√	√	√	√	√
Karakteristik Fungsional dan Kinerja ³		√			
Identitas, Komposisi, dan Prosedur Perawatan		√			

	MDI			MDI & DPI	DPI
	Canister	Valves dan komponen	Aktuator/ <i>Mouthpiece</i> dan asesori tambahan	Kemasan pelindung	Perangkat dan komponen
Komponen Elastomer					
<i>Flow Resistance</i> ⁴					√
Uji rektivitas Biologi Secara In-Vitro dan In-Vivo <241> dan <251>			√		√

1. Proses kontaminan (jika sesuai)
2. Mencakup dimensi, kualitatif dan kuantitas komponen yang dapat terekstraksi dan residu, parameter fisikokimia, pengawasan komposisi, dan/atau karakteristik kinerja.
3. Misalnya *valve actuation force*, *stroke length*, *valve delivery*, dan kebocoran katup dari kombinasi katup/tabung rakitan yang mengandung plasebo.
4. Informasi dan data dukung harus tersedia untuk mengkarakterisasi ketergantungan penghantaran Obat dan aglomerasi partikel pada hambatan aliran bagian penyusun perangkat.
5. Jika komponen tidak dinyatakan aman untuk kontak dengan makanan sesuai dengan peraturan yang berlaku, komponen yang dapat terekstraksi (seperti pelarut organik, air), diperoleh di bawah kondisi percobaan yang ditentukan, harus ditetapkan secara analitik baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Selain uji in vitro dan in vivo dan data keamanan lainnya untuk komponen ini yang tidak dinyatakan aman untuk kontak dengan makanan, profil komponen yang dapat terekstraksi dengan banyak pelarut harus dievaluasi secara toksikologi dan alasan yang diberikan untuk mendukung batas komponen yang dapat terekstraksi yang dapat digunakan secara rutin.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO