

REVIEW: KARATERISTIK DISOLUSI TABLET IMMEDIATE RELEASE DENGAN API BCS KELAS II SEBAGAI BIOWAIVER SERTA PENDEKATAN UNTUK MENINGKATKAN KELARUTANNYA

Hotma Gurning Winokan, Iyan Sopyan

Diserahkan 06/08/2019, diterima 13/08/2019

ABSTRAK

Disolusi merupakan tahap yang penting ketika melakukan formulasi obat khususnya bentuk sediaan padat oral karena proses ini merupakan indikator untuk memprediksi pelepasan/ penyerapan obat *in vivo* dan bioavailabilitasnya. Faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dan mempengaruhi bioavailabilitasnya adalah tingkat kelarutan serta tingkat permeabilitasnya. *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) atau zat aktif farmasi yang beredar di pasaran telah dikategorikan ke dalam berbagai kelas BCS. Khusus untuk API dalam BCS kelas II memiliki kelarutan rendah serta permeabilitas yang tinggi. Kelarutan dan tingkat disolusi yang buruk dari obat yang kurang larut dalam cairan gastrointestinal selalu memberikan bioavailabilitas buruk. Oleh karena itu, penting untuk meningkatkan tingkat kelarutan dari API dalam BCS kelas ini sehingga dapat meningkatkan disolusi dan bioavailabilitasnya hingga dapat disetujui sebagai *biowaiver*. Metode yang digunakan dalam artikel ini yakni studi pustaka menggunakan jurnal yang berasal dari *pubmed*, dengan jumlah 16 jurnal kemudian dicari dan dibandingkan karakteristik disolusinya hingga teknik yang bisa dilakukan untuk memperbaiki kelarutan dari API yang tergolong dalam BCS kelas II. Setelah didapat karakteristik, syarat dan ketentuan dari disolusi untuk tablet *immediate release* dengan API yang tergolong dalam BCS kelas II maka dapat dilakukan berbagai pendekatan untuk meningkatkan profil kelarutan dari API yang digunakan sehingga dapat disetujui untuk melakukan *biowaiver*.

Kata Kunci : tablet, *immediate release*, API, BCS, disolusi, *biowaiver*.

ABSTRACT

Dissolution is an important step to formulate a drug, especially for solid oral forms because this process is an indicator to predict the release / absorption of in vivo drugs and their bioavailability. Factors that can affect the release of the drug and the bioavailability are the level of solubility and permeability. Active Pharmaceutical Ingredients (API) which have circulated on the market, categorized into various BCS classes. Especially for APIs in BCS class II have a low solubility and high permeability. Poor solubility and low dissolution rates of less soluble drugs in gastrointestinal fluids always provide poor bioavailability. Therefore, it is important to increase the solubility level of this API in this BCS class to increase the dissolution rate and the bioavailability to be approved for biowaiver. This article used literature study method, which is 16 journals from pubmed compared and searched the dissolution characteristics with the techniques that can be used to improve the solubility of this API. After obtained the characteristics, terms and conditions of dissolution for immediate release tablet with API in BCS class II, various approach can be taken to improve the solubility profile of the API, so it can be approved to be a biowaiver.

Keywords : tablet, *immediate release*, API, BCS, dissolution, *biowaiver*

PENDAHULUAN

Salah satu pendekatan yang dibuat oleh para regulator obat didunia dalam rangka menuju harmonisasi internasional adalah dengan menerapkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS). BCS adalah alat penting untuk tidak melaksanakan persyaratan mengenai studi bioavailabilitas (BA) dan studi *bioequivalence* (BE) *in vivo* dalam pengembangan obat baru dan generik¹.

Seluruh obat yang telah beredar di dunia telah diklasifikasikan ke dalam 4 kelas yakni:

- Kelas I yakni memiliki kelarutan serta permeabilitas yang tinggi
- Kelas II yakni memiliki kelarutan rendah tapi permeabilitas tinggi
- kelas III yakni kelarutan rendah serta permeabilitas tinggi dan
- Kelas IV dengan yang kelarutan dan permeabilitas rendah².

Kelarutan yang buruk dan tingkat disolusi yang rendah dari obat yang kurang larut dalam cairan gastrointestinal sering menyebabkan bioavailabilitas yang tidak sesuai. Khusus untuk zat kelas II (kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi) menurut klasifikasi BCS, bioavailabilitas dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat dalam cairan gastrointestinal. Kelarutan yang buruk dan tingkat disolusi yang rendah dari obat yang kurang larut dalam cairan gastrointestinal sering menyebabkan bioavailabilitas yang tidak sesuai. Khusus untuk zat kelas II (kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi) menurut klasifikasi BCS, bioavailabilitas dapat

ditingkatkan dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat dalam cairan gastrointestinal. Untuk klasifikasi BCS kelas II, yang membatasi kecepatan saat pada tahap pelepasan obat adalah dosis serta kelarutan dalam cairan gastrointestinal dan bukan karena penyerapannya, sehingga peningkatan kelarutan pada kelas ini dapat meningkatkan bioavailabilitasnya³.

Badan regulasi obat diseluruh dunia seperti US-FDA, EMA, WHO telah lama mengakui bahwa untuk beberapa produk obat hasil BA / BE *in vivo* mungkin akan terbukti dengan sendirinya dan dengan demikian, dapat mengesampingkan persyaratan untuk bukti *in vivo* dalam keadaan tertentu (dengan syarat penggunaan *biowaiver*)¹.

Biowaiver dapat didefinisikan sebagai penerimaan dalam hal regulasi, pembebasan atau penggantian studi bioekivalensi dan bioavailabilitas *in vivo* dengan kadar *in vitro* ketika kadar hasil *in vitro* dipercaya dapat merepresentatifkan hasil kadar *in vivo*³.

Tablet lepas segera atau *immediate release* (IR) adalah tablet yang hancur dengan cepat hingga terdisolusi dan dapat melepaskan Active Pharmaceutical Ingredient (API) atau zat aktifnya. Pelepasan segera dapat diperoleh dengan adanya *diluent* atau *carrier* yang sesuai sebagai syarat eksipien farmasi. Dimana, carrier dan diluent tidak memperpanjang pelepasan obat, sampai pada batas pelepasan sistem penghantaran ini dapat diterima. Formula yang dipakai bukanlah formula yang "berkelanjutan", "diperpanjang", "diperlama" atau "tertunda" dari pelepasan obat⁴. Bentuk sediaan IR

ditujukan untuk penghantaran obat yang cepat masuk ke dalam peredaran darah⁵.

Tahap disolusi merupakan tahap yang penting ketika melakukan formulasi obat khususnya bentuk sediaan padat (terutama yang diberikan secara oral) karena proses ini merupakan indikator untuk memprediksi pelepasan/ penyerapan obat *in vivo* dan bioavailabilitasnya. Oleh karena itu, kemampuan untuk memprediksi respon *in vivo* dari profil pelepasan obat *in vitro* adalah hal utama dan telah menjadi tugas yang menantang bagi para ilmuwan ketika melakukan formulasi dan mengembangkan produk obat⁶.

Untuk membangun hubungan antara rilis *in vitro* dan *in vivo* produk, pengujian biorelevan sering digunakan. Media disolusi, dibandingkan dengan media yang lebih sederhana, harus mensimulasikan lingkungan fisiologis saluran pencernaan sedekat mungkin untuk secara akurat mewakili kondisi fisiologis *in vivo*. Pengembangan prosedur disolusi melibatkan pemilihan peralatan, media disolusi dan tingkat agitasi yang sesuai dengan produk. Sifat dari medium disolusi umumnya mempengaruhi laju disolusi dari produk obat termasuk aksi pelarut dan formulasi. Media yang condong direkomendasikan oleh FDA termasuk air, HCl 0,1 N dan larutan buffer yang berbeda untuk menutupi rentang pH fisiologis 1,2-7,5⁷.

Salah satu keuntungan yang dapat ditawarkan ketika menggunakan prinsip *biowaiver* yakni mengurangi pembiayaan, mempersingkat waktu serta relawan untuk studi klinis, terlebih untuk obat-obatan yang termasuk dalam BCS kelas II dengan efek

samping atau toksisitas yang tinggi dengan efek terapi yang sempit, konsep *biowaiver* sangat memberi keuntungan. Oleh karena itu, review artikel ini bertujuan untuk memberikan berkontribusi dalam hal pemahaman konsep dalam topik karakteristik disolusi BCS kelas II sebagai kriteria *biowaiver*.

METODE

1. Pencarian Literatur

Pencarian literatur ini dilakukan pada bulan Oktober 2018. Dimana, situs yang digunakan untuk pencarian adalah *Pubmed* (www.pubmed.com). Kata kunci yang digunakan untuk menemukan jurnal yang diinginkan ialah “*dissolution testing in immediate drug release*”[Semua Hasil], “*Immediate drug release dissolution test*”[Semua Hasil], “*Dissolution of immediate release BCS class II*”[Semua Hasil].

2. Kriteria Inklusi

Yang dijadikan sebagai literatur acuan dalam artikel ini adalah:

- a. Literatur yang dipakai berupa jurnal ilmiah ataupun *research article* yang dipublikasikan di www.pubmed.com
- b. Tahun publikasi artikel ataupun jurnal selama 10 tahun terakhir, yakni dari tahun 2008- 2018.
- c. Subjek yang diteliti adalah uji disolusi pada tablet dengan sistem penghantaran obat dipercepat atau *immediate release* dengan klasifikasi API BCS kelas II.

3. Kriteria Eksklusi

Yang tidak dijadikan sebagai literatur acuan dalam artikel ini adalah:

- a. Tahun publikasi artikel ataupun jurnal lebih dari 10 tahun terakhir yakni dimulai dari tahun 2007 ke belakang .
b. Subjek yang diteliti diluar dari uji disolusi pada tablet dengan sistem penghantaran obat dipercepat atau *immediate release* dengan klasifikasi API BCS kelas II.

HASIL DAN DISKUSI

Hasil Pencarian Literatur

Berdasarkan pencarian literatur dalam database *Pubmed*, didapatkan hasil yang disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pencarian Literatur

No	Kata Kunci	Situs Pencarian	Hasil	Yang Dipilih
1	<i>Dissolution testing in immediate drug release</i>	Pubmed	92	3
2	<i>Immediate drug release dissolution test</i>	Pubmed	176	5
3	<i>Dissolution of immediate release BCS class II</i>	Pubmed	35	8

Selanjutnya, pada Tabel 2 ditunjukkan daftar jurnal yang diperoleh dari pencarian literatur dalam database *Pubmed*, dengan hasil sebagai berikut

Tabel 2. Daftar Jurnal Yang Diperoleh

No Jurnal	Penulis dan Tahun	Judul Jurnal	Nama Jurnal	Objek Penelitian	Metode Uji Disolusi	Kelas BCS yang diteliti
1	(Xu <i>et al.</i> , 2017) ⁸	Developing quantitative in vitro-in vivo correlation (IVIVC) for fenofibrate immediate release formulations with the biphasic dissolution-partition test method	<i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>	Fenofibrat	<i>Biphasic Dissolution-partition test / Metode dayung</i>	Kelas II
2	(Wingert <i>et al.</i> , 2017) ⁹	In vitro dissolution method fitted to in vivo absorption profile of rivaroxaban immediate release tablets applying in silico data	<i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>	Rivaroxaban	Metode Basket	Kelas II
3	(Vuleti <i>et al.</i> , 2018) ⁶	Development of a Clinically Relevant Dissolution Method for Metaxalone Immediate Release Formulations Based on an IVIVC Model	<i>Pharm Res</i>	Metaxalone	Metode dayung	Kelas II
4	(Suarez-sharp <i>et al.</i> , 2016) ¹⁰	Regulatory Perspectives on Strength-Dependent Dissolution Profiles and Biowaiver Approaches for Immediate Release (IR) Oral Tablets in New Drug Applications	<i>AAPS Journal</i>	Tidak Dicantumkan	<i>strength-dependent dissolution</i>	Kelas II
5	(Stillhart <i>et al.</i> , 2017) ¹¹	Characterising Drug Release from Immediate-Release Formulations of a Poorly Soluble Compound, Basmisanil, Through Absorption Modelling and Dissolution Testing	<i>AAPS Journal</i>	Basmisanil	<i>Deconvultion method</i>	Kelas II
6	(Pepin <i>et al.</i> , 2016) ¹²	Justification of drug product dissolution rate and drug substance	<i>Molecular Pharmaceutics</i>	Lesinurad	<i>QC Dissolution Method</i>	Kelas II

		particle size specifications based on absorption PBPK modelling for lesinurad immediate release tablets				
7	(Markl <i>et al.</i> , 2017) ¹³	Non-destructive Determination of Disintegration Time and Dissolution in Immediate Release Tablets by Terahertz Transmission Measurements	<i>Pharm Res</i>	Biconvex tablets	Metode dayung	Kelas II
8	(Kumari <i>et al.</i> , 2017) ¹⁴	Kozeny-Carman Permeability Relationship with Disintegration Process Predicted from Early Dissolution Profiles of Immediate Release Tablets. <i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>	<i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>	Natrium Diklofenak	Metode dayung	Kelas II
9	(Cristofolletti <i>et al.</i> , 2017) ¹⁵	Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Efavirenz.	<i>Journal Of Pharmaceutical Sciences</i>	Efavirenz	Metode dayung	Kelas II
10	(Kalpana <i>et al.</i> , 2013) ¹⁶	Modulating drug release profiles by lipid semi solid matrix formulations for BCS class II drug – an in vitro and an in vivo study	<i>Informa Healthcare</i>	Aceclofenac	Metode Basket	Kelas II
11	(Gajendran <i>et al.</i> , 2015) ¹⁷	Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Nifedipine	<i>Journal Of Pharmaceutical Sciences</i>	Nifedipine	Metode dayung	Kelas II
12	(Shohin <i>et al.</i> , 2012) ¹⁸	Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen	<i>Journal Of Pharmaceutical Sciences</i>	Ketoprofen	Metode dayung	Kelas II
13	(Becker <i>et al.</i> , 2009) ¹⁹	Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin	<i>Journal Of Pharmaceutical Sciences</i>	Rifampicin	Metode Basket	Kelas II
14	(Chuasuwana <i>et al.</i> , 2009) ²⁰	Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium	<i>Journal Of Pharmaceutical Sciences</i>	Natrium Diklofenak dan Kalium Diklofenak	Metode Basket	Kelas II

15	(Kesisoglou <i>et al.</i> , 2009) ²¹	Development of <i>In Vitro–In Vivo</i> Correlation for Amorphous Solid Dispersion Immediate-Release Suvorexant Tablets and Application to Clinically Relevant Dissolution Specifications and In-Process Controls	<i>Journal Of Pharmaceutical Sciences</i>	Suvorexant	Metode dayung	Kelas II
16	(Krull <i>et al.</i> , 2015) ²²	Preparation and characterization of fast dissolving pullulan films containing BCS class II drug nanoparticles for bioavailability enhancement.	<i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>	Griseofulvin	Flow-through cell dissolution apparatus (USP IV)	Kelas II

Konsep Biowaiver dalam dissolusi tablet Immediate Release berdasarkan klasifikasi BCS Kelas II

Berdasarkan peraturan yang dikeluarkan oleh US-FDA serta EMA, hanya API dengan BCS kelas I yang dapat menerapkan *biowaiver*. Namun, WHO mengeluarkan petunjuk, bahwa untuk API dengan BCS kelas II dapat melakukannya dengan adanya syarat serta ketentuan yang wajib dipenuhi seperti persyaratan sehubungan dengan disolusi *in vitro*; excipien harus dievaluasi secara kritis; dan risiko keputusan *biowaiver* yang salah perlu dinilai dalam hal kesehatan masyarakat dan risiko terhadap pasien individual²⁰.

Jurnal nomor 14 dan 12 menerapkan sistem *biowaiver* dalam pengujianya. *Biowaiver* untuk bentuk sediaan oral padat IR dari natrium diklofenak, kalium diklofenak serta ketoprofen secara ilmiah dibenarkan, dengan ketentuan:

- pengujian dan perbandingan mengandung diklofenak yang sama garam, serta ketoprofen
- bentuk sediaan dari pengujian dan perbandingan adalah identik;
- produk uji hanya mengandung excipien yang ada dalam produk obat diklofenak serta ketoprofen yang disetujui di ICH atau negara terkait dalam bentuk sediaan yang sama, seperti yang ditunjukkan, dalam jumlah yang biasanya untuk bentuk sediaan itu;

- produk obat uji dan perbandingan terdisolusi 85% dalam 30 menit atau kurang dalam 900 mL dapar pH 6,8, menggunakan apparatus dayung pada 75 rpm atau keranjang pada 100 rpm
- produk uji dan perbandingan menunjukkan kesamaan profil disolusi pada pH 1,2, 4,5, dan 6,8.

Terdapat penelitian yang menerapkan teknik simulasi GI ke lima API asam lemah Kelas II (ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, asam mefenamat, dan piroksikam). Berdasarkan data simulasi, diusulkan bahwa semua obat yang dievaluasi kecuali asam mefenamat, adalah kandidat *biowaiver* potensial. Rekomendasi yang dibuat dalam lokakarya BE dan BCS terkait dengan API tersebut adalah bahwa *biowaivers* mungkin tepat jika data disolusi lengkap diamati sebelum mencapai pertengahan jejunum¹⁸.

Namun, hal yang dijelaskan di atas tidak dapat berlaku untuk formula sediaan yang mengandung API Rifampicin dan Efavirenz, seperti yang dijelaskan dalam jurnal nomor 13 dan 9. Karena, formula yang mengandung kedua API tersebut gagal jauh untuk memenuhi batas disolusi pada pH 6,8, yakni terdisolusi sebanyak 85% dalam 30 menit atau kurang, baik menggunakan apparatus dayung pada 75 rpm atau keranjang pada 100 rpm. Serta, produk inovator dari efavirenz juga gagal memenuhi kriteria disolusi pada pH 6,8 Sehingga, produk-produk oral baru IR yang mengandung rifampisin dan efavirenz tampaknya tidak cocok diikuti sebagai *biowaiver* dan oleh karena itu

BE mereka harus ditetapkan dengan penelitian *in vivo*.

Jurnal nomor 11 memberikan hasil yang sama untuk API Nifedipin, yakni BE mereka harus ditetapkan dengan penelitian *in vivo*, dan tidak menggunakan prinsip *biowaiver*. Hal ini dikarenakan nifedipin merupakan API yang kelarutannya tidak bergantung pada pH serta masih belum terdapat data spesifik yang membuktikan bahwa nifedipin dalam regulasinya dapat menggunakan prinsip *biowaiver*. Hal ini dapat menjadi pengecualian bila dalam formulasi terdapat eksipien yang bergantung pada pH proses disolusinya.

Dalam jurnal nomor 4 membahas salah satu metode uji disolusi, yakni disolusi yang bergantung pada kekuatan. Beberapa pendekatan saat ini dalam memilih metode disolusi dan kriteria penerimaan untuk produk obat dengan karakteristik disolusi bergantung kekuatan juga dipertimbangkan dalam sebelum uji disolusi dilakukan. Efek sebab-akibat untuk sifat disolusi yang bergantung pada kekuatan dapat dianggap berasal dari beberapa faktor seperti perbedaan keadaan sink dalam kondisi pengujian disolusi antara kekuatan, atribut kualitas / perbedaan proses (mis., Kekerasan, bentuk, dan ukuran), perbedaan formulasi (yaitu, formulasi komparatif non-proporsional), dan interaksi antara faktor-faktor ini. Misalnya, perbedaan dalam kekerasan tablet dan bentuk / ukuran di antara kekuatan dapat mempengaruhi disintegrasi dan luas permukaan terhadap rasio volume, masing-masing, dan akibatnya tingkat disolusi. Faktor-faktor yang menyebabkan metode disolusi yang tergantung kekuatan

secara *in vitro* belum tentu berdampak pada kinerja *in vivo* di seluruh kekuatan produk.

Maka, untuk menutupi kekurangan pada permasalahan kelarutan dari API BCS kelas II agar menghasilkan profil disolusi yang lebih baik dapat dilakukan dengan berbagai pendekatan seperti mengecilkan ukuran partikel menjadi ukuran mikro atau nano, teknik dispersi padat, formulasi nanosuspensi, *supercritical fluid*, rekayasa bentuk kristal, teknik kriogenik, pembentukan garam, hidrotrofi, solid lipid nanopartikel serta berbagai pendekatan fisik serta kimia lain dapat digunakan²³.

Jurnal nomor 10 menjelaskan cara mengubah profil disolusi dari salah satu API BCS kelas II yakni Aceclofenac menggunakan pendekatan *lipid semisolid matrix* (SSM) dalam formulasi *immediate release*. Dimana, berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, didapat hasil bahwa lebih dari 80% obat dilepaskan dalam waktu 15 menit di berbagai media disolusi yang diteliti, yakni dari formula *immediate release* Gelucire 44/14.

Pendekatan lain dilakukan pada penelitian yang terdapat dalam jurnal nomor 16, penggunaan metode *wet-stirred media milling* (WSMM) terbukti dapat meningkatkan kelarutan dari griseovulin, dimana proses WSMM melibatkan pemaparan suspensi API dengan zat penstabil terlarut (polimer dan atau surfaktan) dalam pengadukan berkecepatan tinggi. Ketika partikel API dipecah menjadi ukuran yang lebih kecil, stabilisator menyerap permukaan partikel obat yang baru, memberikan penghalang sterik dan / atau ionik agar tidak terjadinya agregasi. Hasil yang

didapat ialah griseovulin dapat terdisolusi dengan cepat yakni >80% dalam waktu kurang dari 20 menit terkecuali untuk film dengan ketebalan mencapai 123,3 μm . Namun, perlu diperhatikan bahwa, zat peningkat viskositas atau zat penstabil seperti serta ukuran partikel dari zat aktif yang digunakan juga dapat mempengaruhi kecepatan disolusi dari zat aktif yang digunakan. Dimana, dalam penelitian tersebut digunakan pullulan sebagai pembentuk lapisan film yang mengandung Xanthan Gum serta gliserin, berhasil menjadi *carrier* dalam penghantaran nanopartikel yang dapat meningkatkan disolusi zat dengan tingkat kelarutan rendah seperti griseovulin sehingga dapat meningkatkan bioavailibilitasnya.

Hal yang sama juga dilakukan pada penelitian dari jurnal nomor 5 dan nomor 1, dimana ukuran partikel dari API yang digunakan dikecilkan menjadi ukuran mikro dan dijadikan bentuk sediaan granul. Hal ini menyebabkan disolusi dari zat aktif tersebut meningkat dibandingkan dengan tablet biasa yang dikempa kemudian ditambahkan proses film. Namun, pada jurnal nomor 1, sediaan tidak dibuat dalam bentuk granul. Melainkan dibuat menjadi nano tablet. Cara atau pendekatan lain yang juga dapat digunakan untuk meningkatkan disolusi dari API kelas II BCS ini adalah dengan penambahan surfaktan. Seperti yang dijelaskan dalam jurnal nomor 2 bahwa surfaktan dianggap relevan secara fisiologis dapat meningkatkan disolusi dan penyerapan obat di saluran cerna.

Salah satu cara yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dari API yang termasuk dalam BCS kelas II juga adalah

dengan menggunakan metode *amorphous solid dispersion* (dispersi padat amorf) menggunakan cara hot-melt extrusion (ekstrusi leleh panas). Metode ini dilakukan pada penelitian dari jurnal dengan nomor 15. Untuk formulasi tablet dispersi padat waktu disolusi ditentukan oleh waktu erosi dari tablet itu sendiri. Dimana, penggunaan prinsip korelasi *in vivo in vitro* dalam penelitian ini kurang memberikan informasi lengkap, karena nilai AUC yang dihasilkan tidak memberikan pengaruh dimana AUC sejalan dengan nilai absorpsi yang dihasilkan oleh BCS kelas ini. Namun, dapat dipastikan bahwa hal yang mempengaruhi disolusi dari metode ini adalah saat pengempaan tablet, dimana dapat mempengaruhi waktu erosi atau disintegrasi tablet.

Selain itu, bukan hanya saat pengempaan tablet yang berpengaruh saat pelepasan ke dalam media disolusi. Faktor disintegrasi juga berhubungan langsung dengan penetrasi ke dalam medium cair ketika obat mulai dikonsumsi seperti yang dibahas dalam jurnal nomor 8. Dimana, hubungan antara konstanta laju disintegrasi (kd) dan permeabilitas dalam media cair ($kperm$) mewakili peran porositas (ϵ) dan luas permukaan spesifik (s) dalam mengendalikan laju disintegrasi tablet. Hubungan ini juga menekankan kewajiban untuk memprediksi konstanta laju disintegrasi langsung dari permeabilitas dalam medium cair dengan persamaan Kozeny-Carman tanpa melakukan disolusi dan menerapkan metode residu atau stripping. Oleh karena itu, teknik saat ini mulai memprediksi nilai konstanta laju disintegrasi

dari permeabilitas nilai k_{perm} dapat memberikan nilai disintegrasi multi-titik waktu yang dapat digunakan untuk menjelajahi proses disintegrasi tablet IR di masa depan.

Penting adanya untuk memantau serta mengendalikan proses disintegrasi dari tablet. Faktor yang dapat mempengaruhi disintegrasi tablet juga adalah struktur serta kepadatan pori seperti yang dijelaskan oleh jurnal nomor 7. Dimana, struktur serta kepadatan pori berdampak pada kinerja disintegran yang sangat dapat menentukan proses disolusi awal. Dimana, hal ini direfleksikan langsung dengan menurunnya nilai R_2 ketika meningkatnya waktu disolusi. Sehingga, pemantauan proses disintegrasi tablet sangat diperlukan untuk memprediksi proses disolusi tablet seperti yang dapat dilakukan oleh alat spektroskopi Terahertz. Spektroskopi terahertz bekerja sebagai alat pemantauan atau pengendalian kualitas yang penting untuk tablet yang dibuat oleh industri farmasi yang dibuat dengan granulasi basah dan pemadatan. Metode ini memiliki keuntungan karena tidak merusak serta tidak memerlukan kontak langsung.

Selain faktor kekuatan pengempaan serta disintegran, pengikat juga turut mempengaruhi pelepasan dari tablet *immediate release* dengan API kelas II BCS. Seperti yang dibahas pada jurnal dengan nomor 3, dimana pengikat dapat memanipulasi pelepasan obat serta mekanisme kerjanya memerlukan investigasi lebih jauh. Seperti yang dijelaskan dalam jurnal tersebut, dimana tablet yang digunakan ketika diuji disolusi, dalam 90 menit hanya melepaskan 10% dari total API yang dibawa oleh tablet tersebut. Sehingga, hal ini

tidak memberikan dampak sebagai obat *immediate release*.

Data disolusi yang diperoleh juga dapat diadopsi menggunakan berbagai pemodelan untuk dapat mengintegrasikan parameter fisiologi *in vivo* seperti yang ditunjukkan dalam jurnal nomor 6. Salah satunya dengan menggunakan pemodelan PBPK. Pendekatan alternatif untuk integrasi data disolusi dalam model PBPK tidak berfungsi dengan baik untuk Lesinurad Memang untuk obat golongan BCS kelas I, di mana kelarutan dan permeabilitas tidak membatasi, fungsi *Weibull* dapat berlaku sebagai masukan yang baik untuk memprediksi disolusi *in vivo*, contoh ini ditemukan untuk formulasi pelepasan dimodifikasi parasetamol, diltiazem atau zolpidem. Z-factor memiliki potensi untuk menangani perbedaan volume dan kondisi pH yang ditemukan secara *in vitro* dan *in vivo*. Namun, karena mereka menggambarkan fase pelepasan tunggal, mereka tidak dapat menangkap rilis *in vitro* biphasic yang kadang-kadang diamati dengan formulasi yang diberikan. Hal ini berpotensi dapat diatasi dengan mendefinisikan beberapa Z-factor yang terkait dengan fraksi dosis dalam formulasi.

KESIMPULAN

Disolusi *in vitro* merupakan salah satu data parameter yang sangat diperlukan ketika akan memilih jalur regulasi dalam hal *biowaiver*. Namun, hal ini tidak dapat berlaku untuk seluruh API khususnya yang merupakan kategori BCS kelas II. Hal ini disebabkan karena profil kelarutannya yang sangat buruk. Akan tetapi, hal ini dapat ditangani dengan

beberapa pendekatan untuk meningkatkan kelarutan dari API yang termasuk dalam BCS kelas II seperti mengecilkan ukuran partikel menjadi ukuran mikro atau nano, teknik dispersi padat, formulasi nanosuspensi, *supercritical fluid*, rekayasa bentuk kristal, teknik kriogenik, pembentukan garam, hidrotrofi, solid lipid nanopartikel serta bergai pendekatan fisik dan kimia yang lain dapat digunakan. Kemudian, untuk dapat menilai apakah hasil perubahan kelarutan tersebut dapat memenuhi syarat sebagai biowaiver, maka dapat dilakukan uji disolusi secara *in vitro* kemudian dibandingkan dengan beberapa syarat dan ketentuan yang wajib dipenuhi. Selanjutnya hasil yang didapatkan akan menentukan apakah proses biowaiver dapat dilakukan atau tidak.

DAFTAR PUSTAKA

- Davit,B.M., Kanfer, I., Tsang,Y.C dan Cardot,J.M. 2016. BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements. *AAPS Journal*.
- Wagh M, P dan Patel J, S. 2010. Biopharmaceutical classification system: scientific basis for biowaiver extensions. *International Journal Pharmaceutical Science*. 2:12-19.
- Arrunategui, L.B., Silvia-Barcellos, N.M., Bellavinha, K.R., Ev, D.S dan Souza, J.D. 2015. Biopharmaceutics classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance. *BJPS*, 51(1).
- Gupta, M.M dan Sandeep ,N. 2013. Immediate Drug Release. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 3(2).
- Strochein, M.J., Kurczewska,U dan Michalak, D.O. 2017. Statistical considerations concerning dissimilar regulatory requirements for dissolution similarity assessment. the example of immediate release dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Vuletic,L., Khan, M.Z.I., Spoljaric, D., Radic,M dan Cizmek,B.C. 2018. Development of a Clinically Relevant Dissolution Method for Metaxalone Immediate Release Formulations Based on an IVIVC Model. *Pharm Res*, 35(8).
- Xu, C., Zou, M., Wang,Y., Liu, Y., Yan, J., Wu,Y dan dan Cheng,G. 2012. Discriminatory Dissolution Method for Quality Control Measurements Of Carbamazepine Immediate Release Tablets Based on In Vitro–In Vivo Investigations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(6).
- Xu, H., Shi,Y., Vela,S., Marroum,P dan Gao, P. 2017. Developing quantitative in vitro-in vivo correlation (IVIVC) for fenofibrate immediate release formulations with the biphasic dissolution-partition test method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Wingert,N.R.,Dos-Santos,N.O., Campanharo,S.C., Simon,E.S., Volpato,N.M dan Steppe,M. 2017. In vitro dissolution method fitted to in vivo absorption profile of rivaroxaban immediate release tablets applying in silico data. *Drug Development and Industrial Pharmacy*.
- Suarez-Sharp, S., Delvadia, P.R., Dorantes,A., Duan,J., Externbrink,A., Gao,Z., Ghosh,T., Miksinski,S,P dan Seo,P. 2016. Regulatory Perspectives on Strength-Dependent Dissolution Profiles and Biowaiver Approaches for Immediate Release (IR) Oral Tablets in New Drug Applications. *AAPS Journal*.
- Stillhart,C., Parrot,N,J., Lindenberg,M., Chalus,P., Bentley,D dan Szepes,A. 2017. Characterising Drug Release from Immediate-Release Formulations of a Poorly Soluble Compound, Basmisanil, Through Absorption Modelling and Dissolution Testing. *AAPS Journal*.
- Pepin,X.J.H., Flanagan,T.R., Holt,D.J., Eidelman,A., Treacy,D dan Rowling,C.E. 2016. Justification of

- drug product dissolution rate and drug substance particle size specifications based on absorption PBPK modelling for lesinurad immediate release tablets. *Molecular Pharmaceutics*.
- Markl, D., Sauerwein, J., Goodwin, D.J., Van Den Ban, S dan Zeitler, J.A. 2017. Non-destructive Determination of Disintegration Time and Dissolution in Immediate Release Tablets by Terahertz Transmission Measurements. *Pharm Res*.
- Kumari, P., Rathi, P., Kumar, V., Lal, J., Kaur, H dan Singh, J. 2017. Kozeny-Carman Permeability Relationship with Disintegration Process Predicted from Early Dissolution Profiles of Immediate Release Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 20 (28).
- Cristofoletti, R., Nair, A., Son, B.A., Groot, D.W., Kopp, S., Langguth, P., Polli, J.E., Shah, V.P dan Dressman, J.B. 2012. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Efavirenz. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 102(2).
- Kalpna, M., Sistla, R dan Shastri, N.M. 2013. Modulating drug release profiles by lipid semi solid matrix formulations for BCS class II drug – an in vitro and an in vivo study. *Informa Healthcare*.
- Gajendran, J., Kramer, J., Shah, V.P. Langguth, P., Polli, J., Mehta, M., Groot, D.W., Cristofoletti, R., Abrahamsson, B dan Dressman, J.B. 2015. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Nifedipine. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, vol 104.
- Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., Polli, J.E., Shah, P.V., Groot, D.W., Barends, D. M dan Dressman, J.B. 2012. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*.
- Becker, C., Dressman, J.B., Junginger, H.E., Kopp, S., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S dan Barends, D.M. 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 98(7).
- Chuasuwana, B., Binjesoh, V., Polli, J.E., Zhang, H., Amidon, G.L., Junginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S., Dressman, J.B dan Barends, D.M. 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 98(4).
- Kesisoglou, F., Hermans, A., Neu, C., Yee, K.L., Palcza, J., Miller, J. 2015. Development of *In Vitro–In Vivo* Correlation for Amorphous Solid Dispersion Immediate-Release Suvorexant Tablets and Application to Clinically Relevant Dissolution Specifications and In-Process Controls. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*.
- Krull, S.M., Ma, Z., Li, M., Dave, R.N dan Bilgili, E. 2015. Preparation and characterization of fast dissolving pullulan films containing BCS class II drug nanoparticles for bioavailability enhancement. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1(9).
- Dara, A.I dan Husni, P. 2017. Artikel Tinjauan: Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat. *Farmaka*, 15(4).