



Review: Konsep BDDCS (*Biopharmaceutical Drug Disposition Classification*) sebagai Landasan Pengembangan Produk Obat

Shinta Lestari^{1,}, Taofik Rusdiana²*

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Padjadjaran,

*email: irasafitri1@gmail.com

(Submit 5/8/2019, Revisi 6/8/2019, Diterima 8/8/2019)

Abstrak

Tantangan dalam proses penemuan dan pengembangan obat salah satunya adalah memprediksi secara klinis interaksi obat. Sehingga para ilmuwan baru-baru ini banyak menggunakan Sistem Klasifikasi Disposisi Obat Biofarmasi atau dikenal dengan BDDCS untuk membantu menentukan hal tersebut. BDDCS mampu memprediksi metabolisme enzim dan efek transporter pada disposisi obat sehingga dapat menentukan ketersediaan hayati obat di dalam tubuh. BDDCS juga berguna dalam memprediksi: interaksi obat-obat; toksisitas; efek farmakogenomik dan substrat endogen; efek makanan; efek ke sistem saraf pusat; rute eliminasi obat; dan resistensi obat yang dimediasi oleh transporter. Sehingga BDDCS bisa menjadi alat prediksi yang kuat setiap kali transporter obat terlibat dalam proses fisiologis dan dapat dijadikan landasan pada tahap awal proses penemuan dan pengembangan obat.

Kata kunci : Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS), efek transporter, pengembangan obat, tingkat metabolisme

Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Hasil
- Prediksi Interaksi Obat-Obat
- Prediksi Toksisitas
- Efek Makanan
- Resistansi Obat
- Efek Farmakogenomik dan Substrat Endogen
- Efek ke Sistem Saraf Pusat
- Prediksi Rute Eliminasi
- Prediksi Kelas BDDCS
- Kesimpulan
- Daftar Pustaka

Selama proses penemuan dan pengembangan obat baru, banyak kandidat obat yang menjanjikan namun gagal karena adanya toksisitas dan ketidakefisienan yang tidak dapat diterima selama proses penyerapan, distribusi, metabolisme dan proses ekskresi obat (ADME) (Li, 2001) Sehingga banyak entitas senyawa baru atau NMEs (New Molecular entities) yang didiskualifikasi lebih awal pada fase penemuan obat dan menyebabkan proses pengembangan obat membutuhkan biaya yang besar. Oleh karena itu, sangat penting untuk menemukan suatu metode yang dapat mengidentifikasi toksisitas dan sifat NMEs pada proses ADME selama pencarian awal untuk penentuan prioritas kandidat obat. Dengan demikian proses penemuan dan pengembangan obat lebih menguntungkan (Larregieu and Benet, 2014)

Pada tahun 2005, Wu dan Benet memperkenalkan sistem klasifikasi disposisi obat biofarmasi atau dikenal dengan BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) yang dapat digunakan untuk memprediksi metabolisme enzim dan efek transporter pada disposisi obat untuk menentukan ketersediaan hayati obat di dalam tubuh (Wu and Benet, 2005). Selain itu, BDDCS juga berguna dalam memprediksi: rute eliminasi obat; absorpsi pada penyerapan oral; dan interaksi obat-obat (Benet, 2010).

Sistem BDDCS telah menjadi alat yang sangat berharga untuk memprediksi penyerapan obat pada usus setelah pemberian oral. BCS mengklasifikasikan obat menjadi 4 kelompok sesuai dengan tingkat permeabilitas usus dan kelarutan airnya yaitu: kelas 1 (permeabilitas tinggi, kelarutan tinggi), kelas 2 (permeabilitas tinggi, kelarutan rendah), kelas 3 (permeabilitas rendah, kelarutan tinggi), dan kelas 4 (permeabilitas rendah, kelarutan rendah) (Amidon et al., 1995).

Sementara BDDCS mengelompokkan obat menjadi 4 kelompok berdasarkan kelarutan dalam air dan tingkat metabolismenya yaitu: kelas 1 (metabolisme ekstensif, kelarutan tinggi), kelas 2 (metabolisme ekstensif, kelarutan rendah), kelas 3 (metabolisme buruk, kelarutan tinggi) dan kelas 4 (metabolisme buruk, kelarutan rendah) (Wu and Benet, 2005).

BCS digunakan untuk memprediksi kinerja produk obat secara *in vivo* dari hasil pengukuran kelarutan dan permeabilitas secara *in vitro*. Sedangkan tujuan BDDCS adalah untuk memprediksi disposisi obat dan potensi interaksi obat-obat di usus, hati, dan otak (Benet, 2013). Sehingga Wu dan Benet mengusulkan BDDCS sebagai sarana untuk memprediksi karakteristik disposisi obat untuk NMEs selama tahap awal penemuan dan pengembangan obat (Wu and Benet, 2005). Oleh karena itu review ini bertujuan untuk melihat peran BDDCS sebagai landasan dalam pengembangan produk obat.

Metode

Proses dalam penulisan artikel review ini adalah penelusuran data-data penelitian yang berkaitan dengan konsep BDDCS (Biopharmaceutical Drug Disposition Classification) sebagai landasan pengembangan produk obat berbasis Pubmed Central dan Google Scholar dengan kata kunci "BDDCS".

Referensi yang diperoleh seluruhnya merupakan artikel penelitian dalam bahasa Inggris dengan jumlah referensi sebanyak 23 artikel.

Sistem Klasifikasi Disposisi Obat Biofarmasi (BDDCS) dikembangkan pada tahun 2005 oleh Wu dan Benet yang merupakan modifikasi dari Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS) (Amidon et al., 1995). BDDCS terdiri dari 4 kelas yang dibedakan dari tingkat kelarutan dan metabolismenya.

Benet et.al pada tahun 2011 mengklasifikasikan 927 obat pada kelas BDDCS, yang mencakup 30 metabolit aktif. Sebanyak 897 obat dari obat induk, 23 artikel.

78,8% (707) diberikan secara oral dan didapatkan nilai kelarutan terendah. Nilai ini dilaporkan untuk 72,7% (513) dari obat yang diberikan secara oral dengan dosis tercatat. Nilai-nilai yang terukur dilaporkan sebagai persen obat tidak berubah yang diekskresikan dalam urin, LogP, dan Log D7.4 jika tersedia (Benet et al, 2011). Pada tahun 2016, Hosey et.al mengklasifikasikan sebanyak 175 obat ke dalam sistem BDDCS dan mengubah klasifikasi 13 obat (Hosey et.al., 2016).

Tabel 1. Klasifikasi BDDCS untuk Obat Dosis Oral, Persentase Obat di Setiap Kelas dan Prediksi dari Efek Transporter (Shugarts and Benet, 2009)

	Kelarutan tinggi		Kelarutan rendah
	Kelas 1 (37%)	Kelas 2 (31%)	
Permeabilitas/tingkat metabolisme tinggi	Minimal efek transporter pada usus dan hati serta signifikan secara klinis	Efek transporter eflux mendominasi pada usus dan hati serta transporter eflux dapat berpengaruh pada hati	Fraksi dari dosis metabolisme >70%
Permeabilitas/tingkat metabolisme rendah	Kelas 3 (26%) Efek transporter penyerapan mendominasi (tetapi dapat dimodulasi oleh transporter eflux)	Kelas 4 (6%) Efek transporter eflux dan transporter penyerapan bisa jadi penting	Fraksi dari dosis metabolisme <30%

Hasil telaah dari sumber review menyebutkan bahwa banyak faktor yang dapat memengaruhi proses disposisi obat diantaranya: substrat endogen, farmakogenomik, makanan, efek transporter dan enzim metabolisme yang dapat diekspresikan dalam banyak organ, oleh karena itu penting mempertimbangkan interaksi transporter dan enzim secara klinis (Giacomini et al., 2010). Cara yang dapat dilakukan yaitu dengan menentukan tingkat metabolisme dan kelarutan seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Sistem Prediksi Klasifikasi BDDCS (Hosey et al., 2016)

No	Prediksi efek	Kelas BDDCS			
	yang dihasilkan dari :	Kelas 1	Kelas 2	Kelas 3	Kelas 4
1.	Penghambatan (induksi) enzim metabolisme	Metabolisme meningkat (menurun); paparan obat induk menurun (meningkat)	Metabolisme meningkat (menurun); paparan dari obat induk menurun (meningkat)	Efek minimal	Efek minimal
2.	Penghambatan (induksi) transporter absorptif apikal usus	Tidak ada efek	Tidak ada efek	Paparan dari obat induk berkurang (meningkat)	Paparan dari obat induk berkurang (meningkat)
3.	Penghambatan (induksi) transporter eflux apikal usus	Efek minimal	Metabolisme berkurang (meningkat); meningkat (menurun) paparan dari obat induk	Meningkat (menurun) paparan dari obat induk	Meningkat (menurun) paparan dari obat induk
4.	Penghambatan (induksi) transporter absorptif basolateral hati	Efek minimal (kecuali statin)	Metabolisme meningkat (berkurang); berkurang (meningkat) paparan dari obat induk	Ekskresi empedu berkurang (meningkat) dan meningkat (menurun) paparan ke hati dari obat induk	Ekskresi empedu berkurang (meningkat) dan meningkat (menurun) paparan ke hati dari obat induk
5.	Penghambatan (induksi) transporter eflux canicular hati	Tidak ada efek	Metabolisme meningkat (menurun); paparan dari obat induk menurun (meningkat)	Ekskresi empedu menurun (meningkat) dan meningkat (menurun) paparan ke hati dari obat induk	Ekskresi empedu menurun (meningkat) dan meningkat (menurun) paparan ke hati dari obat induk
6.	Penghambatan (induksi) transporter eflux basolateral hati	Efek minimal	Metabolisme meningkat (menurun); paparan dari obat induk menurun (meningkat)	Berkurang (meningkat) paparan dari obat induk	Berkurang (meningkat) paparan dari obat induk

No	Kelas BDDCS				
	Prediksi efek yang dihasilkan dari :	Kelas 1	Kelas 2	Kelas 3	Kelas 4
7.	Distribusi ke sistem saraf pusat	Paparan secara klinis independen dari transporter substrat pada dosis terapi	Terpapar jika tidak ada substrat untuk P-gp atau BRCP	Terpapar jika ada substrat untuk pengambilan transporter dan tidak ada substrat efflux transporter	Terpapar jika ada substrat untuk pengambilan transporter dan tidak ada substrat efflux transporter
8.	Penghambatan (induksi) transporter absortif sistem saraf pusat	Efek tidak relevan secara klinis pada dosis terapi	Paparan CNS menurun (meningkat)	Paparan CNS menurun (meningkat)	Paparan CNS menurun (meningkat)
9.	Penghambatan (induksi) transporter efflux sistem saraf pusat	Efek tidak relevan secara klinis pada dosis terapi	Paparan CNS meningkat (menurun)	Paparan CNS meningkat (menurun) jika substrat untuk pengambilan transporter	Paparan CNS meningkat (menurun) jika substrat untuk pengambilan transporter
10.	Prediksi eliminasi	Primarily metabolism	Primarily metabolism	Primarily elimination sebagai obat yang tidak berubah melalui empedu atau urin	Primarily elimination sebagai obat yang tidak berubah melalui empedu atau urin
11.	Makanan berlemak tinggi	Tidak ada efek	Meningkatkan AUC	Menurunkan AUC	Tidak ada catatan
12.	Racun uremik yang dihasilkan dari gagal ginjal	Tidak ada efek transporter, tetapi mungkin paparan meningkat karena inhibisi enzim	Dapat menghambat hati untuk transporter uptake; mengakibatkan peningkatan paparan obat induk dan penurunan metabolisme dan juga dapat menghambat enzim	Dapat menghambat hati untuk transporter uptake; dan mengurangi ekskresi dari empedu; meningkatkan paparan	Dapat menghambat hati untuk transporter uptake; dan mengurangi ekskresi dari empedu; meningkatkan paparan

Tingkat metabolisme dan kelarutan mudah didapatkan. Tingkat metabolisme secara rutin diperoleh selama uji klinis fase I, sedangkan kelarutan dapat diukur di laboratorium (Rinaki et al., 2003). Kedua sifat ini dibatasi oleh nilai tinggi dan rendah, dan dalam Sistem Klasifikasi Disposisi Obat Biofarmasi (BDDCS) diklasifikasikan ke dalam 4 kategori seperti terlihat dalam Tabel 1. Kelas-kelas ini masing-masing terkait dengan prediksi spesifik mengenai interaksi mana yang mungkin dapat menjadi perhatian klinis.

Wu dan Benet yang menyatakan bahwa senyawa yang sangat permeabel, akan dimetabolisme secara luas. Sementara obat yang kurang permeabelnya memiliki metabolisme yang buruk (Wu and Benet, 2005). Hosey et. al menyatakan bahwa hubungan antara tingkat permeabilitas tinggi dan tingkat metabolisme yang tinggi adalah hasil dari reabsorpsi obat yang sangat permeabel dari empedu atau lumen ginjal (Hosey et al., 2016).

Kelarutan ditentukan oleh standar FDA. Kelarutan diklasifikasikan berdasarkan jumlah dosis kelarutan minimum dari kekuatan dosis tertinggi dari obat yang diformulasikan pada 37°C pada kisaran pH 1-7,5 pada awalnya, namun kisaran pH baru-baru ini telah disesuaikan menjadi 1 sampai 6,8 yang lebih akurat mencerminkan fisiologi dari usus. Ketika jumlah dosis ≤ 1 , at dianggap angat larut, dan ketika jumlah dosis > 1 , obat dianggap kurang larut (Rinaki et al., 2003).

Kegunaan dari BDDCS disebutkan dalam berbagai publikasi (Wu and Benet, 2005, Benet, 2013, Shugarts and Benet, 2009). BDDCS dapat digunakan dalam penemuan dan pengembangan obat. Prediksi termasuk interaksi obat-obat (DDI), efek farmakogenomik, efek makanan, efek substrat endogen, distribusi, dan rute eliminasi. Sebagaimana pemahaman tentang transporter obat dan metabolisme enzim, demikian juga aplikasi sistem ini. BDDCS diperkirakan mampu memprediksi toksisitas, resistensi obat yang dimediasi oleh transporter, dan juga dapat menginformasikan mengenai pemberian obat dan dosis. Sehingga BDDCS bisa menjadi alat prediksi yang kuat setiap kali transporter obat terlibat dalam proses fisiologis (Wu and Benet, 2005, Benet, 2013, Shugarts and Benet, 2009).

Prediksi Interaksi Obat-Obat

BDDCS dapat memprediksi kapan penghambatan atau induksi enzim metabolisme atau transporter eflux dan transporter uptake dalam usus atau hati yang dapat mengubah profil farmakokinetik obat dan menentukan keamanan dan efikasi obat. Obat dan senyawa endogen yang diberikan secara bersamaan dapat menginduksi dan/atau menghambat transporter dan/atau enzim, sementara perbedaan genom dapat mengubah aktivitas atau ekspresi dari enzim.

Obat-obatan kelas 1 BDDCS tidak terpengaruh secara klinis dengan penghambatan atau induksi dari transporter obat, satu manfaat besar dari BDDCS adalah adanya studi transporter substrat untuk senyawa yang di metabolisme secara ekstensif dan sangat larut. Obat-obatan kelas 1 BDDCS tidak perlu dievaluasi substrat transporternya, dan apabila substrat secara *in vitro*, studi klinis tidak perlu dilakukan. Karena obat-obatan kelas 1 BDDCS terdiri dari 40% obat-obatan yang sudah dipasarkan dan 18% dari entitas molekul baru (Benet, 2013). Meskipun obat-obatan kelas 1 BDDCS tidak terjadi interaksi-interaksi obat yang dimediasi oleh transporter, statusnya sebagai penghambat atau penginduksi dari transporter tetap harus harus dinilai, karena mereka mungkin masih melakukan penghambatan atau induksi transporter dan secara klinis dapat memengaruhi obat- obatan di kelas 2, 3 atau 4.

Prediksi Toksisitas

Selain itu, BDDCS dapat memprediksi toksisitas yang diinduksi obat tertentu, seperti Torsade de Pointes (TdP) (Broccatelli et al., 2012c), cedera hati yang diinduksi obat (DILI) (Vuppalachchi et al., 2014), dan hipersensitivitas kulit obat epilepsi, mungkin menjadi perhatian klinis. BDDCS telah mengaitkan peran utama metabolisme usus dan transporter usus dalam obat yang menginduksi toksisitas. Sebagai contoh, BDDCS membantu menyusun skema hERG (manusia yangterkait gen), penghambatan voltage-gated kanal kalium cenderung menghasilkan TdP (Sanguinetti et al., 1995) dari interaksi obat-obat karena CYP atau inhibisi P-gp (Broccatelli et al., 2012a).

Untuk BDDCS kelas 2 inhibitor hERG yang juga merupakan substrat dari CYP dan P-gp, penghambatan ganda metabolisme dan transportasi dapat secara signifikan meningkatkan konsentrasi plasma yang mengarah ke lebih banyak kasus keracunan parah. Untuk BDDCS kelas 1 inhibitor hERG, efek P-gp kurang jelas dan menghasilkan toksisitas yang lebih moderat. BDDCS kelas 3 dan kelas 4, obat lebih kecil kemungkinannya menjadi inhibitor hERG dan karena itu lebih kecil kemungkinannya menyebabkan TdP.

BDDCS dapat membantu mengkarakterisasi obat dengan beberapa potensi toksisitas dan lebih memahami tingkat metabolisme serta transporter yang saling mempengaruhi dengan sifat fisikokimia dan/atau biomarker yang dapat dikaitkan dengan toksisitas.

Efek Makanan

Selain itu, makanan dapat mempengaruhi farmakokinetik obat. Banyak faktor yang diyakini berkontribusi seperti waktu pengosongan lambung, aliran empedu, pH dari usus, aliran darah dan metabolisme dinding usus. Hal-hal tersebut menyebabkan perbedaan efek makanan terhadap transporter disetiap kelas BDDCS yang dapat dilihat pada Tabel 2. BDDCS dapat memprediksi efek makanan berlemak tinggi terhadap ketersediaan obat sekitar 70% obat (Custodio et al., 2008).

Resistensi Obat

Kondisi yang dipicu oleh sel yang berevolusi cepat, misalnya sel kanker atau bakteri, dapat menyebabkan resistensi obat. Resistensi ini sering dimediasi oleh peningkatan ekspresi atau aktivitas transporter eflux obat pada sel target. Obat- obatan kelas 1 BDDCS, yang tidak secara klinis dipengaruhi oleh transporter dapat dilindungi dari resistensi obat (Hosey et al., 2016).

Efek Farmakogenomik dan Substrat Endogen

BDDCS dapat memprediksi kapan varian farmakogenetik atau senyawa endogen dapat berdampak pada farmakokinetik obat seperti terlihat pada Tabel 2.

Sebagai contoh, obat kelas 3 atau 4 dengan permeabel yang buruk tidak akan terpengaruh secara klinis oleh varian genetik CYP2C19, sementara obat yang memiliki permeabilitas yang tinggi perlu dievaluasi untuk metabolisme CYP2C19, karena sekitar 20% orang Asia tidak memiliki ekspresi CYP2C19 dan tidak dimetabolisme oleh substrat (Desta et al., 2002), sementara perbedaan farmakogenomik pada transporter tidak berdampak pada keamanan dan efikasi obat kelas 1 BDDCS. Konsentrasi senyawa endogen dapat meningkat atau menurun

karena penyakit dan berfungsi sebagai penghambat atau penginduksi transporter dan metabolisme enzim. Oleh karena itu FDA merekomendasikan bahwa investigasi obat harus dievaluasi untuk perubahan farmakokinetik pasien rawat inap dengan gangguan fungsi ginjal atau penyakit ginjal stadium akhir, dari efek transporter dan atau penghambatan enzim pada konsentrasi yang tinggi dari racun uremik yang dapat mengubah farmakokinetik, bahkan jika senyawa tersebut tidak dieliminasi di ginjal.

Efek ke Sistem Saraf Pusat

Selama penemuan dan pengembangan, BDDCS dapat memprediksi adanya efek sentral atau tidak. P-gp memiliki potensi untuk memodifikasi konsentrasi otak. Dihipotesiskan bahwa obat dapat berhasil menembus dan berada di otak untuk mencapai efek farmakodinamik, obat tidak boleh menjadi substrat P-gp. Sementara untuk menghindari efek sentral, misalnya rasa kantuk efek dari antihistamin, obat dapat dirancang sebagai P substrat -gp. Namun, Brocatelli et.al baru-baru ini menunjukkan bahwa senyawa yang sangat permeabel/dimetabolisme luas, sangat larut (BDDCS kelas 1) dapat memiliki efek farmakodinamik sentral pada dosis yang disetujui secara klinis. Bahkan jika obat tersebut merupakan substrat untuk P-gp, terlepas dari efek yang diinginkan (Broccatelli et al., 2012b). Oleh karena itu, lebih disukai obat yang bekerja secara perifer dengan permeabel buruk dan non- substrat untuk transporter uptake di otak, atau obat yang kelarutannya rendah dan P- gp substrat. Sementara transporter efflux tidak menjadi perhatian dalam efikasi obat yang memiliki permeabel tinggi atau kelarutan tinggi yang ditujukan untuk efek central.

Prediksi Rute Eliminasi

BDDCS mengakui bahwa senyawa dengan tingkat permeabilitas usus tinggi akan dimetabolisme secara luas, kita dapat dengan mudah memprediksi mana dari tiga rute utama permulaan: metabolisme, ekskresi ginjal dari obat yang tidak berubah, atau ekskresi empedu dari obat yang tidak berubah, akan mendominasi dalam eliminasi obat.

Rute eliminasi primer dapat diprediksi dengan baik menggunakan in vitro permeabilitas untuk memprediksi tingkat metabolisme, memisahkan kelas 1 dan 2 dari 3 dan 4 (Hosey and Benet, 2015). Sementara dua fitur molekul yang diperkirakan dari obat melalui komputasi, stabilitas metabolik dan polarisasi, dapat kemudian diprediksi bahwa obat dengan metabolisme buruk akan dieliminasi dalam empedu atau urin sebagai obat yang tidak berubah (Hosey et al., 2014). Prediksi ini mungkin sangat berharga selama penemuan dan pengembangan obat. Rute utama eliminasi dapat berdampak signifikan jika obat dapat diberikan secara aman dan efektif.

Misalnya, eliminasi ginjal dari obat yang tidak berubah harus dihindari pada pasien dengan gagal ginjal. Dengan demikian, obat-obatan yang ditujukan untuk pengobatan penyakit dengan komorbiditas yang signifikan dengan gagal ginjal, misalnya, diabetes, harus dirancang dengan harapan bahwa mereka dieliminasi oleh metabolisme atau dalam empedu. Sebagai alternatif, para ilmuwan penemuan dapat mengadopsi prediksi rute eliminasi utama sebagai jumlah pengiriman ke organ target, seperti hati.

Gustafson dan Benet (Gustafson and Benet, 1974) menunjukkan bahwa adanya reabsorpsi obat dari empedu, sementara penelitian terbaru oleh Dave dan Morris (Dave and Morris, 2015) menemukan bahwa 82% dari obat yang diserap kembali dari tubulus ginjal adalah obat BDDCS kelas 1 dan 2. Sedangkan penelitian yang dilakukan Varma et al. menunjukkan bahwa 52% dari senyawa kelas 1 dan 2 diserap kembali oleh ginjal dibandingkan dengan 19% dari senyawa kelas 3 dan 4. Sementara 69% senyawa kelas 3 dan 4 diekskresikan dalam tubulus dibandingkan dengan 37% senyawa kelas 1 dan 2 (Varma et al., 2009).

Prediksi Kelas BDDCS

Kelas BDDCS dapat diprediksi secara *in vitro*. Pengukuran laju permeabilitas secara *in vitro* pada Caco-2, MDCK, atau PAMPA dapat digunakan untuk memprediksi tingkat metabolisme dari obat, sementara kelarutan diukur mengikuti FDA. Varma et al. memprediksi Kelas BDDCS untuk 41/49 (84%) obat menggunakan tingkat permeabilitas yang diukur pada sel MDCK-LE dan pH- dependen dalam kelarutan secara *in vitro*, diukur pada pH = 1.2 dalam cairan lambung dan pada pH = 6,5 dalam 50 mM PBS atau FaSSIF (Varma et al., 2012).

Untuk memperluas prediktabilitas, Hosey dan Benet memprioritaskan obat dengan tingkat permeabilitas tinggi untuk digunakan sebagai standar dalam memprediksi tingkat metabolisme: labetalol dalam Caco-2, zidovudine dalam MDCK, dan teofilin dalam PAMPA (Hosey and Benet, 2015). Secara *in silico*, Broccatelli et al. memprediksikan kelas BDDCS untuk 55% molekul (Broccatelli et al., 2012a). Benet et al. menunjukkan bahwa dalam prediksi secara *in silico* dari kelarutan minimum obat di atas pH range 3–7,5 dapat memisahkan dengan baik antara obat kelas 2 dan 3, tetapi tidak bisa memprediksi ketika membandingkan antara obat kelas 1 dan 4. Demikian pula, C Log P, berfungsi sebagai pengganti tingkat permeabilitas, mampu membedakan antara kelas 2 dan 3, tetapi tidak dapat memisahkan kelas 1 dan 4. Oleh karena itu, parameter *in silico* yang relatif sederhana ini dapat memprediksi kapan suatu obat cenderung menjadi kelas 2 atau 3. Akan tetapi obat memiliki Log P yang lebih moderat ($0 < \text{Log P} < 2$) dan kelarutan minimum tidak dapat mengklasifikasikan secara akurat (Benet et al., 2011). Selain itu, Hosey dan Benet mengatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam perhitungan Log P dari senyawa kelas 1 dan 2 yang dimetabolisme secara ekstensif dengan senyawa kelas 3 dan 4 yang dieliminasi sebagai obat yang tidak berubah dalam empedu, meskipun keduanya secara signifikan lebih tinggi daripada Log P dari senyawa yang dieliminasi melalui ginjal. Oleh karena itu, Log P adalah indikator yang kurang dapat diandalkan dari kelas BDDCS. Sementara para ilmuwan menyelidiki faktor-faktor pengganggu ini, saat ini pendekatan prediksi terbaik tetap secara *in vitro* (Hosey and Benet, 2015).

Kesimpulan

BDDCS (Sistem Klasifikasi Disposisi Obat Biofarmasi) dapat memprediksi: interaksi obat-obat; toksisitas; efek farmakogenomik dan substrat endogen; efek makanan; efek ke sistem saraf pusat; rute eliminasi obat; dan resistensi obat yang dimediasi oleh transporter. Sehingga BDDCS bisa dijadikan sebagai alat prediksi yang kuat setiap kali transporter obat terlibat dalam proses fisiologis dan dapat dijadikan landasan pada tahap awal proses penemuan dan pengembangan obat.

Daftar Pustaka

Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P. & Crison, J. R. 1995. A Theoretical Basis For A Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation Of In Vitro Drug Product Dissolution And In Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12, 413- 420.

Benet, L. Z. 2010. Predicting Drug Disposition Via Application Of A Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 106, 162-167.

Benet, L. Z. 2013. The Role Of Bcs (Biopharmaceutics Classification System) And Bddcs (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) In Drug Development. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 102, 34- 42.

Benet, L. Z., Broccatelli, F. & Oprea, T. I. 2011. Bddcs Applied To Over 900 Drugs. *The Aaps Journal*, 13, 519- 547.

Broccatelli, F., Cruciani, G., Benet, L. Z. & Oprea, T. I. 2012a. Bddcs Class Prediction For New Molecular Entities. *Molecular Pharmaceutics*, 9, 570-580.

Broccatelli, F., Larregieu, C. A., Cruciani, G., Oprea, T. I. & Benet, L. Z. 2012b. Improving The Prediction Of The Brain Disposition For Orally Administered Drugs Using Bddcs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 95-109.

Broccatelli, F., Mannhold, R., Moriconi, A., Giuli, S. & Carosati, E. 2012c. Qsar Modeling And Data Mining Link Torsades De Pointes Risk To The Interplay Of Extent Of Metabolism, Active Transport, And Herg Liability. *Molecular Pharmaceutics*, 9, 2290-2301.

Custodio, J. M., Wu, C.-Y. & Benet, L. Z. 2008. Predicting Drug Disposition, Absorption/Elimination/Transporter Interplay And The Role Of Food On Drug Absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 717-733.

Dave, R. A. & Morris, M. E. 2015. Quantitative Structure- Pharmacokinetic Relationships For The Prediction Of Renal Clearance In Humans. *Drug Metabolism And Disposition*, 43, 73-81.

- Desta, Z., Zhao, X., Shin, J.-G. & Flockhart, D. A. 2002. Clinical Significance Of The Cytochrome P450 2c19 Genetic Polymorphism. *Clinical Pharmacokinetics*, 41, 913-958.
- Giacomini, K. M., Huang, S.-M., Tweedie, D. J., Benet, L. Z., Brouwer, K. L., Chu, X., Dahlin, A., Evers, R., Fischer, V. & Hillgren, K. M. 2010. Membrane Transporters In Drug Development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 215.
- Gustafson, J. & Benet, L. 1974. Biliary Excretion Kinetics Of Phenolphthalein Glucuronide After Intravenous And Retrograde Biliary Administration. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 26, 937-944.
- Hosey, C. M. & Benet, L. Z. 2015. Predicting The Extent Of Metabolism Using In Vitro Permeability Rate Measurements And In Silico Permeability Rate Predictions. *Molecular Pharmaceutics*, 12, 1456-1466.
- Hosey, C. M., Broccatelli, F. & Benet, L. Z. 2014. Predicting When Biliary Excretion Of Parent Drug Is A Major Route Of Elimination In Humans. *The Aaps Journal*, 16, 1085-1096.
- Hosey, C. M., Chan, R. & Benet, L. Z. 2016. Bddcs Predictions, Self- Correcting Aspects Of Bddcs Assignments, Bddcs Assignment Corrections, And Classification For More Than 175 Additional Drugs. *The Aaps Journal*, 18, 251-260.
- Larregieu, C. A. & Benet, L. Z. 2014. Distinguishing Between The Permeability Relationships With Absorption And Metabolism To Improve Bcs And Bddcs Predictions In Early DrugDiscovery. *Molecular Pharmaceutics*, 11, 1335-1344.
- Li, A. P. 2001. Screening For Human Adme/Tox Drug Properties In Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, 6, 357-366.
- Rinaki, E., Valsami, G. & Macheras, P. 2003. Quantitative Biopharmaceutics Classification System: The Central Role Of Dose/Solubility Ratio. *Pharmaceutical Research*, 20, 1917-1925.
- Sanguinetti, M. C., Jiang, C., Curran, M. E. & Keating, M. T. 1995. A Mechanistic Link Between An Inherited And An Acquired Cardiac Arrhythmia: Herg Encodes The Ikr Potassium Channel. *Cell*, 81, 299- 307.
- Shugarts, S. & Benet, L. Z. 2009. The RoleWu, C.-Y. & Benet, L. Z. 2005. Predicting Drug Disposition Via Application Of Bcs: Transport/Absorption/Elimination Interplay And Development Of A Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharmaceutical Research*, 22, 11- 23.
- Of Transporters Pharmacokinetics Of Administered Pharmaceutical 2039-2054. In Varma, M. V., Feng, B., Obach, R. S., Troutman, M. D., Chupka, J., Miller, H. R. & El-Kattan, A. 2009. Physicochemical Determinants Of Human Renal Clearance. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 52, 4844- 4852.

Varma, M. V., Gardner, I., Steyn, S. J., Nkansah, P., Rotter, C. J., Whitney- Pickett, C., Zhang, H., Di, L., Cram, M. & Fenner, K. S. 2012.

Ph-Dependent Permeability Provisional Classification (Bcs And Bddcs) In Early Drug Discovery. *Molecular Pharmaceutics*, 9, 1199-1212.

Vuppalanchi, R., Gotur, R., Reddy, K. R., Fontana, R. J., Ghabril, M., Kosinski, A. S., Gu, J., Serrano, J. & Chalasani, N. 2014. Relationship Between Characteristics Of Medications And Drug-Induced Liver Disease Phenotype And Outcome. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 12, 1550-1555.