



**BADAN POM RI**

# **TANYA JAWAB PEDOMAN UJI BIOEKIVALENSI**



**Badan Pengawas Obat dan Makanan  
Republik Indonesia**

Cetakan Pertama  
Nopember 2009

**HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG**

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronis, termasuk fotocopy, rekaman dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

**Katalog Dalam Terbitan  
Badan Pengawas Obat dan Makanan**

Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi  
-- Cetakan 1, -- Jakarta: Badan POM, 2009  
13 Halaman  
ISBN 978-979-3707-46-4

## KATA PENGANTAR

Dengan ucapan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, Buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi telah disusun dan untuk digunakan sebagai salah satu Pedoman teknis bagi staf Badan POM dan *stake holder* dalam penilaian dan pelaksanaan uji Bioavailabilitas/Bioekivalensi (BA/BE).

Uji BA/BE di Indonesia harus dilaksanakan dengan mengikuti Pedoman Uji Bioekivalensi yang diterbitkan pertama kali tahun 2004. Pedoman tersebut disusun mengacu pada WHO TRS 937, WHO Expert Committee on Specifications For Pharmaceutical Preparations, Fortieth Report dan sejalan dengan ASEAN Guideline for The Conduct of Bioavailability and Bioequivalences Studies. Dalam melaksanakan pedoman tersebut, masih banyak pertanyaan serupa yang disampaikan oleh pihak sponsor dan laboratorium uji BE kepada Badan POM. Oleh karena itu, penting bagi Badan POM untuk menerbitkan buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi untuk menjelaskan hal-hal teknis yang tidak tercantum dalam Pedoman Uji Bioekivalensi dan menyamakan persepsi dalam melaksanakan uji BA/BE.

Secara garis besar buku Tanya Jawab ini berisi informasi pemilihan produk komparator, jenis uji ekivalensi, uji disolusi terbanding sebagai pendukung uji BE, persyaratan pengajuan Persetujuan Protokol Uji Bioekivalensi (PPUB) dan pelaporan hasil Uji Bioavailabilitas/Bioekivalensi dalam bentuk tanya jawab.

Buku Tanya Jawab ini disusun mengacu pada Pedoman Uji Bioekivalensi, Badan POM tahun 2004; Note for Guidance On The Investigation Of Bioavailability And Bioequivalence, EMEA 2001; Guideline On The Investigation Of Bioequivalence, EMEA 2008; Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, SUPAC, CDER 1995; Hasil Meeting ke 13 ACCSQ-PPWG, Juli 2007, Kuala Lumpur, Malaysia; Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation, FDA-CDER, CVM, May 2001.

Diharapkan Buku Tanya Jawab ini dapat dimanfaatkan sebagai pendukung informasi tambahan oleh semua pihak yang berkepentingan dengan Uji Bioavailabilitas/Bioekivalensi selain Pedoman Uji Bioekivalensi, sehingga dapat meningkatkan jaminan khasiat, keamanan dan mutu obat yang beredar di Indonesia dan pada akhirnya agar obat produksi Indonesia yang telah dilengkapi hasil Uji Bioavailabilitas/Bioekivalensi akan lebih mampu berkompetisi di pasar global.

Kami menyadari bahwa Buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi ini masih banyak kekurangan dan perlu disempurnakan. Untuk itu, saran-saran perbaikan dan penyempurnaan dari berbagai pihak terkait akan sangat kami hargai demi meningkatkan mutu dan manfaat buku ini.

Sebagai akhir kata, kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tim Penyusun dan semua pihak yang telah memberikan kontribusi yang sangat bermanfaat dalam penyusunan Pedoman ini.

Jakarta, Nopember 2009  
Deputi Bidang Pengawasan  
Produk Terapeutik dan NAPZA



Dra. Lucky S. Slamet, MSc.

## PENYUSUN

### *Tim Penyusun*

- ∞ Dra. Lucky S, Slamet, MSc.
- ∞ Prof. DR. Arini Setiawati
- ∞ Prof. DR. Yeyet Cahyati S.
- ∞ Dra. Reri Indriani, MSi.
- ∞ Dra. Sri Pujiati, M Epid.
- ∞ Dra. Ratna Irawati, MKes.
- ∞ Dra. Herawati, M Biomed.
- ∞ Dra. Ega Febrina, Apt.
- ∞ Dra. Ernawati, Apt.
- ∞ Rusri Diyana, SSi, Apt.

### *Sekretariat*

- ∞ Marianata R. Saragih, ST.
- ∞ Hanny Musytika, SSi, Apt
- ∞ Johnny Panggabean, A.Md

## DAFTAR ISI

	Hal
KATA PENGANTAR .....	iii
PENYUSUN .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
A. Beda Bentuk Sediaan .....	1
B. Format Protokol .....	1
C. Format Laporan Uji BE .....	1
D. Izin Impor Obat dan Baku Pembanding .....	2
E. Pemilihan Obat Komparator .....	2
F. Pengajuan PPUB .....	4
G. Uji BE untuk Beberapa Kekuatan Obat .....	4
H. Uji BE untuk Perubahan/Variasi .....	5
I. Uji Disolusi Terbanding .....	8
J. Validasi Metoda Bioanalitik .....	9
DAFTAR RUJUKAN .....	10
LAMPIRAN 1A .....	11
LAMPIRAN 1B .....	12
LAMPIRAN 1C .....	13

## A. Beda Bentuk Sediaan

### Pertanyaan

Jika obat inovator yang terdaftar sediaan tablet lepas cepat, sedangkan obat yang akan diregistrasi sediaan flashtab atau bentuk sediaan lain dengan kekuatan yang sama (tablet kunyah, tablet dispersible), apakah perlu dilakukan uji BE?

### Jawaban

- Jika obat yang akan diregistrasi tersebut diproduksi dengan formula yang sama dan oleh produsen yang sama dengan obat inovator, maka tidak perlu uji BE
- Jika obat yang akan diregistrasi tersebut diproduksi oleh produsen yang berbeda, maka diperlukan uji BE jika obat tersebut termasuk kriteria yang memerlukan uji BE.<sup>21</sup>

## B. Format Protokol

### Pertanyaan

Apakah ada pedoman untuk menyusun protokol uji BE ?

### Jawaban

Penyusunan format protokol uji BE dapat mengacu pada format laporan studi BE ASEAN. Sedangkan desain studi, subyek, waktu sampling, washout period, dll mengacu pada Buku Pedoman Uji BE edisi terakhir.<sup>21</sup>

## C. Format Laporan Uji BE

### Pertanyaan

Format laporan uji BE terkadang tidak sama, terutama untuk obat yang diimpor dari luar ASEAN. Apakah ada format baku laporan ?

**Jawaban**

*Sesuai kesepakatan rapat ACCSQ-PPWG ke 15 di Brunei Darussalam, format Laporan Uji BE mengikuti format laporan Studi BE ASEAN. Untuk Uji BE yang dilakukan di luar negara ASEAN, maka informasi, dokumen yang dilampirkan harus lengkap sesuai format laporan Studi BE ASEAN dan diberi pengidentifikasian dengan mengacu format tersebut.<sup>3)</sup>*

**D. Izin Impor Obat dan Baku Pemanding****Pertanyaan**

Bagaimana cara mendapatkan izin impor obat dan baku pemanding untuk uji BE ?

**Jawaban**

*Izin impor obat dan baku pemanding untuk uji BE dilakukan dengan mengajukan surat permohonan kepada Direktorat Penilaian Obat dan Produk Biologi dengan menjelaskan tujuan pemasukan obat impor, jumlah yang diimpor dan dilengkapi dengan invoice. Dit. Penilaian Obat dan Produk Biologi akan memberikan surat persetujuan impor.*

**E. Pemilihan Obat Komparator****1. Pertanyaan**

Apakah diperbolehkan melakukan uji BE sediaan sustained release tablet dibandingkan dengan obat inovator sustained release tablet kekuatan setengahnya menggunakan 2 tablet ? (karena obat inovator yang terdaftar di Indonesia bentuk sediaan sustained release tablet dengan kekuatan setengahnya).

Misal: Obat A SR tablet 1000 mg vs Obat inovator SR tablet 500 mg (2 tablet)

**Jawaban**

*Jika dosis 1000 mg dari obat tersebut masuk dalam rentang dosis yang disetujui di Indonesia dan target waktu pelepasan antara dosis 1000 mg dan 500 mg sama, maka dapat dilakukan uji BE menggunakan obat pembanding dari obat inovator SR tablet 500 mg dengan pemberian 2 tablet diminum sekaligus.<sup>2)</sup>*

**2. Pertanyaan**

Jika di luar negeri, obat inovator suatu sediaan tablet terdapat beberapa kekuatan, sedangkan di Indonesia obat inovator yang terdaftar hanya kekuatan kecil, dan obat yang akan diregistrasi kekuatan besar maka untuk uji BE, obat inovator dengan kekuatan mana yang digunakan sebagai obat pembanding/obat komparator ?

**Jawaban**

- *Jika obat tersebut masih berada dalam rentang dosis yang sudah disetujui, maka dapat dilakukan uji BE. Untuk obat komparator digunakan obat inovator yang terdaftar di Indonesia, yaitu obat inovator dengan kekuatan kecil. Dosis yang diberikan harus sama.*
- *Jika obat yang akan diregistrasi tersebut diproduksi di luar negeri (obat impor) dan uji BE dilakukan di luar negeri dengan menggunakan obat inovator yang sama dengan kekuatan obat tersebut, maka tidak perlu uji BE ulang, tetapi harus dilakukan Uji Disolusi Terbanding (UDT) antara obat inovator yang digunakan sebagai obat komparator dalam uji BE dengan obat inovator yang terdaftar di Indonesia (dosis kecil).*

*Catatan:*

*Jika hasil UDT kedua obat inovator tersebut ternyata tidak similar, maka harus dilakukan uji BE antara obat yang akan diregistrasi dengan obat inovator kekuatan kecil yang terdaftar di Indonesia.*

## F. Pengajuan PPUB

### Pertanyaan

Dokumen apa saja yang harus dilengkapi untuk pengajuan PPUB selain yang sudah tercantum dalam SK Tata Laksana Uji Bioekivalensi tahun 2005 ?

### Jawaban

*CoA baku pembanding primer dan working standar (jika menggunakan) yang digunakan dalam validasi Metoda bioanalitik dan penentuan kadar zat aktif/metabolit dalam sampel (matriks biologik), prosedur dan hasil UDT, literatur yang menjadi dasar dalam penetapan jumlah subyek, sampling time.*

## G. Uji BE Untuk Beberapa Kekuatan Obat

### 1. Pertanyaan

Jika suatu obat copy dengan bentuk sediaan tablet lepas cepat dipersyaratkan uji BE dan sediaan tersebut ada beberapa kekuatan, apakah uji BE harus dilakukan untuk semua kekuatan?

Jika boleh salah satu, kekuatan mana yang harus dilakukan uji BE ?

### Jawaban

*Untuk obat copy dengan bentuk sediaan tablet lepas cepat dengan beberapa kekuatan yang dibuat dengan proses pembuatan yang sama oleh Industri Farmasi yang sama di tempat produksi yang sama, jika semua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan zat tambahan yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg per satuan dosis), zat tambahannya sama banyak untuk semua kekuatan, maka uji BE dilakukan sedikitnya pada salah satu kekuatan jika farmakokinetik zat aktif linear pada kisaran dosis terapi (biasanya kekuatan yang tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan yang lebih rendah).*

*Uji ekivalensi obat untuk kekuatan yang lain dilakukan dengan UDT pada 3 kondisi pH (1,2; 4,5; 6,8) yaitu :*

- *antara kekuatan yang lain dengan kekuatan yang dilakukan uji BE dan*
- *antara kekuatan yang lain dengan obat inovator dengan kekuatan yang sama.*

*Hasil UDT harus similar pada ketiga pH<sup>1,2,3,1</sup>*

## 2. Pertanyaan

Jika suatu Industri farmasi telah mempunyai obat copy dengan kekuatan kecil dan telah dilakukan uji BE, kemudian industri tersebut ingin mendaftarkan kekuatan yang lebih besar dari produsen yang sama, apakah diperlukan uji BE ?

### Jawaban

*Sesuai dengan jawaban pertanyaan no 1. Jika kedua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan zat tambahan yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten, zat tambahannya sama banyak, maka untuk kekuatan yang lebih besar tidak harus dilakukan uji BE lagi, tetapi harus dilakukan UDT pada 3 kondisi pH dan pada ketiga kondisi pH tersebut harus memberikan hasil yang similar<sup>1,2,3,1</sup>*

*Catatan: Sepanjang obat dengan kekuatan besar tersebut masih dalam rentang dosis yang sudah disetujui Badan POM dan farmakokinetiknya linier.*

## H. Uji BE Untuk Perubahan/Variasi

### 1. Pertanyaan

Jika suatu obat copy bentuk sediaan kapsul dengan isi bentuk serbuk yang sudah dilakukan uji BE, kemudian akan diubah isinya menjadi bentuk pelet, apakah perlu dilakukan uji BE ulang ?

## Jawaban

- Jika formulasi bentuk serbuk dan pelet sama, tidak harus uji BE ulang tetapi harus dilakukan UDT pada 3 kondisi pH dibandingkan dengan kapsul obat inovator yang berisi bentuk serbuk.
- Jika kapsul mengandung serbuk untuk tujuan lepas cepat, kemudian diganti dengan kapsul mengandung pelet untuk tujuan lepas lambat/modified release, maka berbeda formulasinya, sehingga harus uji BE ulang dibandingkan obat inovator bentuk sediaan sama yang terdaftar di Indonesia. Jika tidak ada obat inovator untuk sediaan lepas lambat, maka dibandingkan dengan obat inovator konvensionalnya (kapsul lepas cepat) dan uji yang dilakukan adalah uji BA<sup>2)</sup>.

## 2. Pertanyaan

Modifikasi yang bagaimana yang memerlukan Uji BE ulang untuk obat copy yang dipersyaratkan uji BE ?

## Jawaban

Modifikasi yang memerlukan Uji BE ulang:

- (1) Perubahan zat tambahan baik kualitatif atau kuantitatif yang memiliki pengaruh bermakna pada mutu dan kinerja formulasi  
Contoh :
  - a. obat yang termasuk indeks terapi sempit dengan perubahan yang melampaui batas persyaratan pada lampiran 1 A.
  - b. obat dengan kelarutan dan permeabilitas rendah (BCS kelas 4) dengan perubahan yang melampaui batas persyaratan pada lampiran 1 A.
  - c. obat dengan perubahan yang melampaui batas persyaratan pada lampiran 1 B.
  - d. obat yang tidak memenuhi kriteria disolusi pada lampiran 1 C.
- (2) Perubahan jenis proses pembuatan seperti dari granulasi basah menjadi cetak langsung.<sup>4)</sup>

**3. Pertanyaan**

Apakah modifikasi tempat/lokasi produksi dari sediaan obat yang telah uji BE (misal: dari tidak toll menjadi toll manufacturing) harus uji BE lagi?

**Jawaban**

*Obat tersebut tidak perlu uji BE ulang jika memenuhi kondisi berikut:*

- *Obat yang dibuat di tempat/lokasi produksi yang baru mempunyai spesifikasi/sumber/produsen zat aktif, formula, proses pembuatan, spesifikasi peralatan produksi yang digunakan, lingkungan produksi dan kontrol pengawasan, serta kualifikasi personel operator yang diterapkan sama dengan tempat/lokasi produksi yang lama.*
- *Obat perbandingan yang digunakan sesuai dengan kriteria seleksi obat komparator yang disepakati pada rapat ACCSQ-PPWG ke 13.*

*Dalam kondisi tersebut di atas, maka harus dilakukan UDT dengan kondisi uji disolusi yang ada dalam farmakope. Profil disolusi obat yang dihasilkan dari tempat/lokasi produksi yang baru harus dilakukan dalam medium yang tercantum pada farmakope/dokumen pendaftaran pada beberapa titik (15, 30, 45, 60, 120 menit atau sampai asimtot tercapai). Jika belum tercantum dalam Farmakope, maka harus dilakukan pada 3 medium pH (1,2 sampai 6,8). Profil disolusi obat di kedua tempat/lokasi produksi harus menunjukkan similar pada ketiga pH tersebut.<sup>41</sup>*

**4. Pertanyaan**

Jika industri lokal membeli formula obat copy dari luar negeri (obat lisensi) dan obat tersebut sudah dilakukan uji BEnya diluar negeri, apakah jika obat dengan formula tersebut diproduksi dalam negeri (lokal) perlu dilakukan uji BE lagi?

**Jawaban**

*Lihat jawaban H no.3*

## 5. Pertanyaan

Apakah sediaan tablet yang telah uji BE, jika hanya mengalami perubahan pewarna atau flavour (contoh dari 1% menjadi 1,5 %) harus uji BE lagi atau bisa Uji Disolusi Terbanding?

### Jawaban

*Untuk perubahan seperti ini tidak perlu uji BE ulang tetapi UDT dibandingkan dengan obat dengan formula lama.<sup>4)</sup>*

## I. Uji Disolusi Terbanding

### 1. Pertanyaan

Dalam melakukan uji disolusi terbanding dengan obat inovator dalam 3 kondisi pH yang berbeda, hasil yang diperoleh tidak similar dalam pH 1,2 dan 4,5 tetapi similar dalam pH 6,8.

Apakah tetap dapat melakukan uji BE? Atau obat harus similar dalam ketiga kondisi pH, baru dapat melakukan uji BE?

### Jawaban

*UDT sebelum pelaksanaan uji BE dilakukan untuk memperkirakan bioekivalensi dan hasilnya tidak harus menunjukkan similar dalam ketiga kondisi pH (1,2; 4,5; 6,8). Namun, hasil UDT yang similar pada ketiga kondisi pH menunjukkan bahwa Uji BE akan memiliki peluang yang besar untuk mendapatkan hasil yang bioekivalen.<sup>1, 2, 3)</sup>*

### 2. Pertanyaan

Untuk registrasi obat copy sediaan oral lepas cepat yang dipersyaratkan Uji BE jika dalam farmakope/USP telah tercantum prosedur uji disolusinya dengan pH media 7,4, apakah sebelum/sesudah uji BE tetap harus melakukan uji disolusi terbanding pada ketiga kondisi pH sesuai dengan yang telah ditetapkan (pH 1,2; 4,5 dan 6,8)?

## Jawaban

- Jika UDT dilakukan sebelum uji BE lihat jawaban dari pertanyaan H no. 1.
- Setelah uji BE harus diserahkan hasil UDT minimum pada 3 kondisi pH (1,2; 4,5; 6,8) dan jika salah satu pada ketiga pH tersebut tidak ada hasil yang similar, maka dicari 1 (satu) kondisi pH lain yang menunjukkan hasil UDT yang similar. Hal ini dimaksudkan untuk menetapkan prosedur dan persyaratan/spesifikasi uji disolusi yang digunakan dalam quality control produksi obat copy tersebut selanjutnya (batch to batch).<sup>2,3)</sup>

## J. Validasi Metoda Bioanalitik

### Pertanyaan

Apakah seluruh parameter validasi metoda bioanalitik dalam uji BE harus ditetapkan?

## Jawaban

- Validasi penuh dilakukan dalam pengembangan dan pengimplementasian suatu metoda bioanalitik untuk pertama kalinya dan atau bila ada perubahan metoda. Parameter yang ditetapkan yaitu akurasi, presisi, selektivitas, sensitivitas, reproduisibilitas, stabilitas dan linearitas.
- Validasi partial dilakukan jika terdapat modifikasi dari metoda bioanalitik yang telah divalidasi. Jenis modifikasi dapat dilihat pada Pedoman Validasi Metoda Bioanalitik. Parameter yang ditetapkan tergantung dari modifikasi yang dilakukan, bisa hanya akurasi dan presisi atau dengan parameter lain.<sup>4)</sup>

## DAFTAR RUJUKAN

1. **Pedoman Uji Bioekivalensi**, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, tahun 2004
2. **Note for Guidance On The Investigation Of Bioavailability And Bioequivalence**, *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use*, CPMP/EWP/QWP/1401/98, London, 26 July 2001.
3. **Guideline On The Investigation Of Bioequivalence**, *European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Draft, London, 24 July 2008
4. **Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation**, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), November 1995 CMC 5
5. **Meeting ke 13 ACCSQ-PPWG**, Kuala Lumpur, Malaysia, Juli 2007
6. **Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation**, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2001

## Lampiran 1 A

TANYA JAWAB  
PEDOMAN UJI  
BIOEKIVALENSI

**PERUBAHAN ZAT TAMBAHAN UNTUK OBAT  
YANG TERMASUK INDEKS TERAPI SEMPIT ATAU BCS KELAS 4  
YANG TIDAK MEMERLUKAN UJI BE**

Jenis Zat tambahan	Prosentase maksimum Zat tambahan (bobot zat tambahan dari Bobot total Sediaan; b/b)
Pengisi	5
Penghancur:	
Starch	3
Bahan lain	1
Pengikat	0.5
Lubrikan:	
Kalsium/Magnesium Stearat	0.25
Bahan lain	1
Glidan:	
Talk	1
Bahan lain	0.1
Salut Film	1

## Lampiran 1 B

TANYA JAWAB  
PEDOMAN UJI  
BIOEKIVALENSIPERUBAHAN ZAT TAMBAHAN UNTUK OBAT  
YANG TIDAK TERMASUK INDEKS TERAPI SEMPIT  
ATAU BCS KELAS 4 YANG TIDAK MEMERLUKAN UJI BE

Jenis Zat tambahan	Prosentase maksimum Zat tambahan (bobot zat tambahan dari Bobot total Sediaan; b/b)
Pengisi	10
Penghancur:	
Starch	6
Bahan lain	2
Pengikat	1
Lubrikan:	
Kalsium/Magnesium Stearat	0.5
Bahan lain	2
Glidan:	
Talk	2
Bahan lain	0.2
Salut Film	2

## Lampiran 1 C

TANYA JAWAB  
PEDOMAN Uji  
BIOEKIVALENSI**KRITERIA DISOLUSI UNTUK PERUBAHAN  
ZAT TAMBAHAN YANG TIDAK PERLU Uji BE**

1. Obat dengan Permeabilitas dan Kelarutan Tinggi (BCS kelas 1)  
Disolusi 85% dalam waktu 15 menit pada 900 mL HCl 0.1 N. Jika obat tersebut tidak memenuhi kriteria ini, maka pendaftar harus melakukan pengujian seperti yang dijelaskan untuk butir 2 atau 3 dibawah ini.
2. Obat dengan Permeabilitas tinggi dan Kelarutan rendah (BCS kelas 2)  
Profil disolusi dilakukan dalam air, 0,1 N HCl, dan Media Buffer USP pada pH 4.5, 6.5, dan 7.5 (lima profil yang berbeda) dari formulasi obat yang sedang diajukan dan yang telah disetujui. Pengambilan sampel yang mencukupi harus dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, 60, dan 120, hingga 90% zat aktif dari obat terlarut atau sampai asimtot tercapai. Surfaktan dapat digunakan dalam jumlah yang tepat. Profil disolusi obat dengan formulasi yang sedang diajukan dan yang telah disetujui harus similar.
3. Obat dengan Permeabilitas rendah dan Kelarutan tinggi (BCS kelas 3)  
Profil disolusi di beberapa titik harus dilakukan dalam medium yang tercantum pada dokumen pendaftaran/kompendial yaitu menit ke 15, 30, 45, 60, dan 120 atau sampai suatu asimtot tercapai. Profil disolusi formulasi obat yang sedang diajukan dan saat ini sedang digunakan harus similar.