

METODE PENAMBAHAN SURFAKTAN SEBAGAI SUBSTRAT PG-P UNTUK MENINGKATKAN KELARUTAN OBAT LIPOFILIK : *ARTICLE REVIEW*

Amira Nur Hasanah dan Taofik Rusdiana

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jln. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

miramori78@gmail.com

ABSTRAK

Saat ini, pengembangan obat berkembang cepat dan terus dilakukan. Salah satu permasalahan formulasi yang mempengaruhi efektivitas obat adalah kelarutan, terutama pada obat dengan kelarutan rendah. Obat-obat yang termasuk BCS kelas II mempunyai sifat permeabilitas tinggi dengan kelarutan rendah karena termasuk obat lipofilik. Metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan adalah penambahan surfaktan sebagai substrat p-glikoprotein. Tujuan formulasi tersebut adalah mendapatkan bioavailabilitas untuk mencapai efek terapeutik. Penambahan surfaktan sudah dibuat dalam berbagai bentuk sediaan, seperti nanokristal, granul, mikroemulsi, dan lain-lain. Hasil dari berbagai penambahan surfaktan dan bentuk sediaan tersebut berfungsi sebagai substrat p-glikoprotein sehingga kelarutan obat lipofilik meningkat dan bioavailabilitasnya menjadi lebih baik.

Kata kunci: surfaktan, BCS kelas II, kelarutan.

ABSTRACT

Nowadays, the development of drugs has rapidly improved and always been done. One of the formulation problem affecting drug's effectiveness is solubility, ultimately drugs with low solubility. BCS class II drugs have high permeability and low solubility so they are better known as lipophilic drugs. The method used to increase solubility is adding surfactant as p-glycoprotein substrate. The purpose of the formulation is to have bioavailability which reaches therapeutic effect. The addition of surfactant has been done in many dosage forms, such as nanocrystal, granule, microemulsion, and others. The result of the addition of various surfactants and dosage forms shows the function as p-glycoprotein substrate resulting in the increase of lipophilic drugs' solubility making the bioavailability works better.

Keywords: surfactant, BCS class II, solubility.

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Administrasi obat secara oral adalah rute pemberian yang paling sering digunakan untuk sistem penghantaran obat karena kemudahan, kepraktisan, dan penerimaan pasien, terutama pada kasus

dosis berulang untuk terapi kronis (Gaucher et al, 2010; Xu et al, 2013).

Akan tetapi, perlu dilakukan penyesuaian untuk memformulasikan agen terapeutik untuk administrasi oral. Bioavailabilitas obat oral sangat dipengaruhi oleh dua hal, yaitu kelarutan

dan permeabilitas. Berdasarkan kedua poin tersebut, BCS membagi empat jenis obat. BCS (*Biopharmaceutical drug Classification System*) kelas II termasuk obat lipofilik karena memiliki permeabilitas tinggi tetapi kelarutannya rendah. Kelarutan yang rendah membatasi laju kelarutan obat yang menyebabkan bioavailabilitas obat rendah (Choi et al, 2012; Xu et al, 2013).

Menurut literatur, sekitar 40% atau lebih dari kandidat obat baru yang tersedia memiliki kelarutan dalam air yang rendah (hidrofobik, cenderung lipofilik) sehingga kurang cocok untuk pemberian oral karena rendahnya bioavailabilitas, variabilitas subjek, dan proporsi dosis yang akan dimasukkan dalam formulasi (Kommuru et al, 2001; Lipinski, 2000; Akhter et al, 2014).

Oleh karena itu, perlu dilakukan suatu teknik formulasi untuk peningkatan kelarutan obat sehingga bioavailabilitasnya tinggi. Formulasi dengan penambahan surfaktan sebagai substrat p-glikoprotein dapat meningkatkan kelarutan obat.

Kelarutan adalah bagian dari senyawa kimia padat, cair, dan gas yang disebut zat terlarut untuk larut dalam pelarut padat, cair, atau gas untuk membentuk larutan homogen dari zat terlarut dalam pelarut. Kelarutan suatu zat pada dasarnya tergantung pada pelarut yang digunakan serta pada suhu dan tekanan. Tingkat kelarutan suatu zat dalam pelarut spesifik

diukur sebagai konsentrasi saturasi saat menambahkan lebih banyak zat terlarut tidak meningkatkan konsentrasinya dalam larutan (Lachman et al, 1986; Savjani et al, 2012).

Kelarutan terjadi di bawah keseimbangan dinamis yang berarti kelarutan dihasilkan dari proses pelarutan dan penggabungan fase yang simultan dan berlawanan (contohnya seperti pengendapan padatan). Kesetimbangan solubilitas terjadi ketika dua proses berlangsung pada laju yang konstan. Dalam kondisi tertentu, kesetimbangan ekuilibrium dapat dilampaui untuk memberikan apa yang disebut larutan jenuh, yang metastabil (Swarbrick, 2007; Savjani et al, 2012).

Untuk mendapatkan obat lipofilik dalam bentuk yang aman dan berkhasiat, keseimbangan harus dijaga antara bioavailabilitas, toksisitas dan disposisi di dalam tubuh. Berbagai teknik seperti mikronisasi, kompleksasi dengan siklodekstrin, dispersi padat, peningkatan permeasi, dan surfaktan telah dilaporkan untuk mengatasi beberapa masalah kelarutan dan permeabilitas (Aungst, 1993; Kalepu et al, 2013).

Lipid adalah pembawa untuk administrasi obat yang memiliki kelarutan dalam air rendah. Berbagai formulasi berbasis lipid seperti sistem *self emulsifying drug delivery system* (SEDDS) dan *self*

micro emulsifying drug delivery system (SMEDDS) telah diuji untuk meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas. Dari pengujian tersebut, diketahui bahwa komponen lipid memerankan peran penting dalam absorpsi obat lipofilik. Komponen-komponen lipid tersebut berupa minyak, surfaktan, dan kosurfaktan atau kosolven. Eksipien tersebut memiliki kemampuan membentuk minyak halus dalam mikroemulsi air dengan ukuran droplet jarak submikron. Selain itu, eksipien tersebut juga dikenal sebagai peningkat permeabilitas dan juga dapat menghambat metabolisme baik presistemik maupun penembusan usus yang dimediasi oleh P-glikoprotein (P-GP) yang menghasilkan peningkatan penyerapan oral obat sitotoksik (Tejeswari et al, 2014; Pouton, 2006; Yi et al, 2008).

METODE

Penulisan ulasan artikel ini menggunakan metode studi literatur. Sumber data primer yang digunakan berupa jurnal penelitian yang telah dipublikasi *online* di *website* jurnal internasional seperti

Journal of Pharmaceutical Analysis, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Journal of Bioequivalence and Bioavailability, Journal of Pharmaceutical Development and Technology, American Journal of Drug Discovery and Development, dan lain-lain dengan kata kunci *surfactant*, *BCS class II*, dan *solubility*.

Kriteria inklusi dari jurnal yang diterima adalah adanya informasi mengenai formulasi, bentuk sediaan, dan evaluasi sediaan dengan penambahan surfaktan dari obat yang telah beredar di pasaran. Kriteria eksklusi adalah jurnal yang tidak memiliki informasi mengenai formulasi, bentuk sediaan, dan evaluasi sediaan dengan penambahan surfaktan.

Jumlah jurnal penelitian yang digunakan sebanyak 10 jurnal yang kemudian dijadikan sebagai bahan ulasan. Jurnal tersebut kemudian dirangkum dan dibuat dalam bentuk ulasan artikel tentang penambahan surfaktan sebagai substrat p-glikoprotein pada obat-obat yang bersifat lipofilik (BCS kelas II).

Tabel 1. Perbandingan Formulasi, Bentuk Sediaan, dan Evaluasi pada Penambahan Surfaktan sebagai Substrat P-Glikoprotein

Nama Obat	Surfaktan	Bentuk Sediaan	Evaluasi	Referensi
Manidipin	Sodium	Tablet	Kelarutan dan <i>sink condition</i> ,	Todeschini et al, 2016.
	Duodesil		profil plasma,	
	Sulfat (SDS)		korelasi IVIV	

Nama Obat	Surfaktan	Bentuk Sediaan	Evaluasi	Referensi
Karbamazepin	Vitamin E TPGS	Dispersi solid, nanokristal	Studi disolusi in vitro, studi in vivo, korelasi IVIV, spektroskopi NMR	Peltonen and Strachan, 2015.
Flurbiprofen	Vitamin E TPGS	Granul terdispersi	<i>Angle of repose</i> , studi kelarutan, DSC, studi disolusi in vivo, studi stabilitas, studi farmakokinetik	Mohd and Vemula, 2016.
Amprenavir	TPGS	Kapsul gelatin lunak, mikroemulsi	Indeks refraktif dan persen transmisi, ukuran partikel dan droplet, uji dispersibilitas, uji stabilitas, pengukuran potensial zeta, studi rilis in vitro, studi bioavailabilitas	Agrawal et al, 2012.
Raloxifen HCl	Igepal CO- 890	Nanomisel	FTIR, DSC, difraksi X-Ray	Varshosaz et al, 2018.
Ezetimibe	TPGS	Solid	FTIR, DSC, difraksi serbuk X-Ray, NMR, SEM	Srivalli and Mishra, 2016
Siklosporin A	TPGS	Misel polimer	Studi farmakokinetik, studi bioavailabilitas, studi termodinamik	Xu, W., Ling, P., and Zhang, T. 2013.

PEMBAHASAN

Surfaktan adalah agen amfifilik yang dibentuk oleh dua bagian dengan afinitas yang berbeda untuk pelarut. Salah

satunya memiliki afinitas untuk air (pelarut polar) dan yang lain memiliki afinitas untuk minyak (pelarut non-polar). Surfaktan banyak digunakan untuk bidang industri,

pertanian, makanan, kosmetik, dan aplikasi farmasi seperti pengemulsi, agen pelarut, dan agen peningkat (Noudeh et al, 2008).

Penambahan surfaktan dalam pembuatan obat lipofilik dapat dibuat dalam berbagai bentuk sediaan. Untuk formulasi *lipid based drug delivery system* (LBBDS) atau sistem penghantaran obat berbasis lipid, bentuk yang sering dibuat adalah *self emulsifying system*, baik mikro maupun nano. Banyak bukti yang menunjukkan surfaktan nonionik tertentu yang digunakan untuk formulasi *self nano emulsifying system* dapat mengurangi aktivitas pompa efluks obat. Transporter yang berkaitan dengan absorpsi obat adalah P-glikoprotein. Protein terikat membran plasma ini terutama didistribusikan di organ-organ penghilang obat (Thiebaut et al, 1987; Cherniakov et al, 2015).

Surfaktan yang digunakan untuk menstabilkan sistem mikroemulsi dapat berupa anionik, non-ionik, zwitterionik, atau kationik. Kombinasi surfaktan tersebut, terutama ionik dan non-ionik, dapat sangat efektif untuk meningkatkan derajat daerah mikroemulsi (Ajazuddin and Saraf, 2010).

Surfaktan non-ionik diidentifikasi tidak lebih toksik dibandingkan surfaktan ionik. Berbagai surfaktan nonionik seperti polisorbat (Tween 40, 60, 80) dan polioksils yang berada pada kisaran HLB dari 2 hingga 18, dapat digunakan dalam kombinasi dengan eksipien lipid untuk

memfasilitasi *self-emulsification* atau mikro emulsifikasi (Chen et al, 2011).

Surfaktan yang digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas dengan berbagai mekanisme termasuk peningkatan kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal, terutama dengan adanya garam empedu, lesitin dan campuran pencernaan, peningkatan permeabilitas epitel usus, peningkatan permeabilitas *tight junction* dan penurunan atau penghambatan efluks obat p-glikoprotein (Giri et al, 2010).

Dalam membran apikal sel-sel epitel usus, peran P-gp adalah untuk efluks senyawa kembali ke lumen usus. Oleh karena itu, P-gp dapat bertindak sebagai penghalang terhadap penyerapan oral substrat P-gp. Tween, Span, Kremofor (EL dan RH40) , dan Vitamin E TGPS adalah contoh dari surfaktan nonionik yang dilaporkan dapat menghambat aktivitas efluks P-gp (Chen, 2008; Cherniakov et al, 2015).

Senyawa-senyawa yang termasuk substrat P-glikoprotein secara umum bersifat hidrofobik dan melewati membran dengan cara difusi pasif. Di sisi lain, domain pengikat obat P-gp berada di segmen transmembran. Oleh karena itu P-gp akan sangat sensitif terhadap lingkungan lipid (Hodaei et al, 2015).

P-gp sangat sensitif terhadap lingkungan lipid dan fase lipid membran dapat berubah ketika dihadapkan dengan

komponen yang mengandung banyak gugus oksietilena, begitu juga dengan fluiditas daerah kepala polar dari membran sel (Ferte, 2000; Hodaie et al, 2015).

Salah satu formulasi lipid ditandai dengan adanya surfaktan murni atau campuran surfaktan dan kosolven. Ada dua masalah yang harus dipertimbangkan sebelum perumusan menggunakan surfaktan murni. Hal yang pertama adalah pembentukan fase kristal cair kental (atau kristal gel) pada antarmuka surfaktan-air. Karena itu, surfaktan biasanya membutuhkan waktu untuk melarutkan obat dalam fase air. Hal yang kedua adalah toleransi saluran gastrointestinal yang buruk karena sifat iritasi murni surfaktan (Mohsin et al, 2009; Yu and Amidon, 1999).

Adhesi sebagian massa kental terlarut dengan surfaktan dalam jumlah berlebih ke lapisan mukosa lambung atau usus akan menghasilkan kerusakan jaringan lokal yang cukup besar dan dapat mengakibatkan faktor risiko pendarahan mikroskopis. Pencampuran surfaktan yang larut dalam air dengan kosolven meningkatkan dispersi surfaktan dan mengurangi hilangnya kapasitas pelarut. Salah satu contohnya adalah formulasi kapsul Ampenavir dengan tokoferil PEG 100 suksinat (TPGS), PEG 400, dan propilenglikol dengan TPGS menghambat transporter ABC P-glikoprotein. Fungsi

transporter P-glikoprotein sendiri adalah pembentukan lipid usus, absorpsi, dan intraselular *trafficking* kolesterol (Akhter et al, 2014; Yu and Amidon, 1999).

Selain dalam bentuk *self emulsifying system*, penambahan surfaktan juga dapat dibuat dalam bentuk granul terdispersi. Salah satu contohnya adalah flurbiprofen, salah satu golongan NSAID yang bersifat sukar larut air, ditambahkan dengan surfaktan vitamin E TPGS yang berperan sebagai pembawa sifat hidrofilik untuk meningkatkan laju disolusi. Selain itu, ditambahkan juga laktosa untuk adsorben sebagai peningkat laju alir dalam formulasi (Mohd and Vemula, 2016).

Formulasi tersebut kemudian dievaluasi dengan uji kelarutan dan uji bioavailabilitas. Dari uji kelarutan yang dilakukan, didapatkan bentuk granul terdispersi memiliki kelarutan lebih baik daripada bentuk tablet yang dijual atau zat aktifnya saja. Peningkatan kelarutan tersebut kemungkinan terjadi karena efek kombinasi dari meningkatnya pembasahan, konversi bentuk kristal menjadi bentuk amorf, dan pengurangan ukuran partikel obat saat pembentukan dispersi solid (Bandarkar and Ibrahim, 2011).

Evaluasi lainnya adalah uji bioavailabilitas dengan membandingkan profil waktu-konsentrasi plasma bentuk granul terdispersi dengan zat aktifnya saja. Hasilnya menunjukkan flurbiprofen bentuk

granul terdispersi menghasilkan C_{max} , AUC, dan MRT yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan bentuk zat aktif (Mohd and Vemula, 2016)

SIMPULAN

Penambahan surfaktan sebagai substrat p-glikoprotein memiliki mempunyai potensi yang baik dalam peningkatan efektivitas penghantaran obat dengan kelarutan rendah sehingga akan meningkatkan pencapaian bioavailabilitas obat dan efek terapi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Bapak Dr. Rizky Abdulah, Apt. selaku dosen mata kuliah metodologi penelitian yang telah memberikan arahan dalam membuat ulasan artikel ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dalam pembuatan ulasan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

Agrawal, S., Giri, T. K., Tripathi, D. K., Ajazuddin., and Alexander, A. 2012. A Review on Novel Therapeutic Strategies for the Enhancement of Solubility for Hydrophobic Drugs through Lipid and Surfactant Based Self Micro Emulsifying Drug Delivery System: A Novel Approach. *American*

Journal of Drug Discovery and Development. 2: 143-183.

Ajazuddin and Saraf, S. 2010. Applications of Novel Drug Delivery System for Herbal Formulations. *Fitoterapia.* 81: 680-689.

Akhter, Md. H., Mohan, G., Hedaitullah, Md., Iqbal, Md. K. 2014. Lipid Based Drug Delivery System: Classification, Drug Transport Across Enterocyte, Role of Lipid Chain Length in Suppression of Body Fat Accumulation. *International Journal of Pharmacy.* 4(2): 98-108.

Aungst, B. J. 1993. Novel Formulation Strategies for Improving Oral Bioavailability of Drugs with Poor Membrane Permeation or Pre-systemic Metabolism. *J Pharm Sci.* 82: 979-987.

Bandarkar, S. F. and Ibrahim, S. K. 2011. Lyophilized Gliclazidepoloxamer, Solid Dispersions for Enhancement of In Vitro Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Int J Pharm Pharm Sci.* 3: 122-127.

Chen, M.L. 2008. Lipid Excipients and Delivery Systems for Pharmaceutical Development: a Regulatory Perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* 60(6): 768-77.

Chen, Y., H. Zhang, H. W., and Yang, K. 2011. Effects of Dietary Addition of Non-Ionic Surfactants on Ruminant Metabolism and Nutrient Digestion of Chinese Merino Sheep. *Asian J. Anim. Vet. Adv.* 6: 688-696.

Cherniakov, I., Domb, A. J., and Hoffman, A. 2015. Selfnano-emulsifying Drug Delivery Systems: an Update of the Biopharmaceutical Aspects. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 12(7): 1121-1133.

- Choi, Y. K., Poudel, B. K., Marasini, N., et al. 2012. Enhanced Solubility and Oral Bioavailability of Itraconazole by Combining Membrane Emulsification and Spray Drying Technique. *International Journal of Pharmaceutics*. 434(1-2): 264–271.
- Ferte, J. 2000. Analysis of Tangled Relationships between P-glycoprotein Mediated Multidrug Resistance and the Lipid Phase of the Cell Membrane. *Eur. J. Biochem*. 267(2): 277-294.
- Gaucher, G., Satturwar, P., Jones, M.C., A. Furtos, and Leroux, J.-C. 2010. Polymeric Micelles for Oral Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 76(2): 147–158.
- Giri, T.K., H. Badwaik, Alexander, A., and Tripathi, D. K. 2010. Solubility Enhancement of Ibuprofen in the Presence of Hydrophilic Polymer and Surfactant. *Int. J. Applied Biol. Pharm. Technol*. 1: 793-800.
- Hodaei, D., Baradaran, B., Valizadeh, H., and Milani, P.Z. 2015. Effects of Polyethylene Glycols on Intestinal Efflux Pump Expression and Activity in Caco-2 Cells. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 51(3).
- Kalepu, S., Manthina, M., and Padavala, V. 2013. Oral Lipid-based Drug Delivery Systems – an Overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 3(6): 361-372.
- Kommuru, T. R., Gurley, B., Khan, M.A., Reddy, I.K. 2001. Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) of Coenzyme Q10: Formulation Development and Bioavailability Assessment. *Int. J. Pharm*. 212: 233-246.
- Lachman, L., Lieberman, H., and Kanig, J. L. 1986. *The Theory And Practise of Industrial Pharmacy*. 3rd edition. Lea & Febiger.
- Lipinski, C. A. 2000. Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 44(1): 235–249.
- Mohd, A. B. and Vemula, S. K. 2016. Formulation and Pharmacokinetics of Vitamin E TPGS Melt Dispersion Granules: An Approach to Improve Oral Delivery of Flurbiprofen. *J Bioequiv. Availab* 8: 089-94. doi:10.4172/jbb.1000274.
- Mohsin, K., Long, M. A., and Pouton, C. W. 2009. Design of Lipid-based Formulations for Oral Administration of Poorly Water-soluble Drugs: Precipitation of Drug After Dispersion of Formulations in Aqueous Solution. *J. Pharm. Sci*. 98: 3582-3595.
- Noudeh, G. D., Khazaeli, P., and Rahmani, P. 2008. Study of the Effects of Polyethylene Glycol Sorbitan Esters Surfactants Group on Biological Membranes. *Int. J. Pharmacol*. 4: 27-33.
- Peltonen, L., and Strachan, C. 2015. Understanding Critical Quality Attributes for Nanocrystals from Preparation to Delivery. *Molecules*. 20 : 22286-223000. Published online at doi:10.3390/molecules201219851.
- Pouton, C. W. 2006. Formulation of Poorly Water-soluble Drugs for Oral Administration: Physicochemical and Physiological Issues and the Lipid Formulation Classification

- System. *Eur J Pharm Sci.* 29: 278–87.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. 2012. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics* 2012. 195727. <http://doi.org/10.5402/2012/195727>.
- Srivalli, K. M. R., and Mishra, B. 2016. Improved Aqueous Solubility and Antihypercholesterolemic Activity of Ezetimibe on Formulating with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin and Hydrophilic Auxiliary Substances. *AAPS Pharm SciTech.* 17(2): 272-283.
- Swarbrick J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd edition. New York: Informa Health Care.
- Tejeswari, N., Harini, C. V, Hyndavi, N., Jyotsna, T., Gowri, Y., and Raju, Y.P. 2014. Lipid Based Drug Delivery System for Enhancing Oral Bioavailability – A Contemporary Review. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Science.* 5(4): 2074-2082.
- Thiebaut, F., Tsuruo, T., Hamada, H., et al. 1987. Cellular Localization of the Multidrugresistance Gene Product P-glycoprotein in Normal Human Tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 84(21): 7735-8.
- Todeschini, V., Sangoi, M. S., Goelzer, G. K., Machado, J. C., Paim, C. S., Araujo, B. V., and Volpato, N. M. 2016. Dissolution Method for Delapril and Manidipine Combination Tablets Based on an Absorption Profile of Manidipine. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 6(1) : 49-55.
- Varshosaz, J., Ziaei, V., Minaian, M., Najafabadi, A. J., and Tabatabaei, L. S. 2018. Enhance Solubility, Oral Bioavailability, and Anti-Osteoporotic Effects of Raloxifene HCl in Ovariectomized Rats by Igepal CO-890 Nanomicelles. *Journal Pharmaceutical Development and Technology.* Published online at <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1428815>.
- Xu, W., Ling, P., and Zhang, T. 2013. Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *Journal of Drug Delivery.* vol. 2013. Article ID 340315, 15pages,. <https://doi.org/10.1155/2013/340315>.
- Yi, T., Wan, J., Xu, H., and Yang, X. 2008. A New Solid Self-emulsifying Formulation Prepared by Spray-drying to Improve the Oral Bioavailability of Poorly Soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 70: 439–444.
- Yu, L.X. and Amidon, G. L. 1999. A Compartmental Absorption and Transit Model for Estimating Oral Drug Absorption. *Int. J. Pharm.* 186: 119-125.