



BIOFARMASETIKA



Rastria Meilanda | Romauli Lumbantobing | Michrun Nisa | Fika Tri Anggraini
Annisa Maulidia Rahayyu | Mirfaidah Nadjamuddin | Samsidar Usman | Neli Syahida Ni'ma
Nurjannah Bachri | Yani Pratiwi | Elly Usman | Muzayyidah | Rozi Abdullah | Gestina Aliska

Editor : Prof. Dr. Sahidin, M.Si | Dr. apt. Asriullah Jabbar, S.Si., MPH



BIOFARMASETIKA

Buku Biofarmasetika yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 14 bab

- Bab 1 Konsep Biofarmasetika
- Bab 2 Klasifikasi Biofarmasetika
- Bab 3 Perjalanan Obat dalam Tubuh
- Bab 4 Mekanisme Absorpsi Obat Melewati Membran
- Bab 5 Aspek Biofarmasetika yang Mempengaruhi Absorpsi Obat
- Bab 6 Rate Limiting Step dalam Absorpsi Obat dan Desain Produk Obat
- Bab 7 Absorpsi In Vitro, In Situ dan In Vivo
- Bab 8 Bioavailabilitas dan Bioekivalensi
- Bab 9 Biofarmasi Produk Alternatif
- Bab 10 Parameter Biofarmasi Farmakokinetik
- Bab 11 Penentuan Dosis
- Bab 12 Strategi Penentuan Rute Pemberian dan Bentuk Sediaan Obat
- Bab 13 Absorpsi Obat Melalui Gastro Intestinal
- Bab 14 Penghantaran Obat Transdermal



0858 5343 1992
eurekamediaaksara@gmail.com
Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-634-221-006-2



BAB 2

KLASIFIKASI BIOFARMASETIKA

apt. Romauli Lumbantobing, M.Farm

A. Pendahuluan

Efektivitas terapi obat tergantung pada ketersediaan hayati atau bioavailability obat secara *invivo*. Ketersediaan hayati tergantung pada jumlah obat di dalam darah. Laju disolusi suatu obat dapat diukur secara *invitro* dengan mengkondisikan lingkungan yang mirip dengan *invivo*. Data laju disolusi obat ini merupakan gambaran bioavailabilitas obat. Laju disolusi suatu obat sangatlah penting, jika laju disolusi semakin cepat maka semakin cepat pula keberadaan obat dalam plasma, sehingga terjadi korelasi antara laju disolusi dan laju absorpsi. Dan inilah yang menjadi dasar munculnya sistem klasifikasi biofarmasi.

Analisis ini menggunakan model transportasi obat dan permeabilitas (sistem penyerapan pada manusia) untuk memperkirakan penyerapan *invivo*. Walaupun pada kenyataannya sering terjadi obat yang uji disolusinya tidak baik tetapi diabsorpsi baik didalam tubuh. Kemungkinan rumitnya sistem penyerapan obat dan desain pengujian disolusi yang menjadi penyebab kurangnya korelasi antara bioavailabilitas dan disolusi. Hal ini merupakan evaluasi terhadap disolusi obat *in vitro* dan bioavailabilitas *in vivo* berdasarkan pengakuan bahwa kelarutan obat dan permeabilitas gastrointestinal merupakan parameter utama yang mengendalikan laju dan tingkat penyerapan obat.

Oleh sebab itu sistem klasifikasi biofarmasetika menjadikan permeabilitas dan kelarutan zat berkhasiat dalam air sebagai model eksperimentalnya untuk menilai kerja produk obat secara *invivo* dari data disolusi dan permeabilitas secara *in vitro*. Sehingga dalam pengembangan obat baru maupun bentuk sediaan obat terutama obat-obat pemberian oral yang membutuhkan penelitian yang panjang dan biaya yang besar tidak mengalami kegagalan.

B. Sejarah Klasifikasi Biofarmasetika Sistem

Klasifikasi Biofarmasetika pertama kali dikembangkan oleh Amidon et al. pada tahun 1995. Dalam teori ini, obat diklasifikasikan berdasarkan hubungan antara disolusi dan permeabilitas usus. Prinsip dari klasifikasi biofarmasetika sistem ini adalah dua produk yang mengandung zat berkhasiat yang sama dianggap bioekivalen jika bioavailabilitinya (kelarutan dan permeabilitas) berada dalam batas yang telah ditetapkan. Batasan tersebut untuk memastikan bahwa kinerja obat sebanding secara *invivo* dalam hal keefektifan dan keamanan.

Parameter farmakokinetik yang utama dalam studi bioekivalensi *invivo* yang biasanya digunakan juga untuk menilai laju dan luas penyerapan obat adalah AUC (area under the concentration time curve atau area dibawah kurva konsentrasi-waktu) dan C_{max} (maximum concentration atau konsentrasi maksimum).

Sistem klasifikasi biofarmasi sendiri juga telah direvisi dan kini dikenal dengan nama Sistem Klasifikasi pengembangan atau DCS (Development Classification System). Sistem ini mengklasifikasikan obat kelas II dalam klasifikasi biofarmasetika system menjadi IIa dan IIb. Kelas IIa tergolong kelas laju disolusi terbatas, partikel obat tidak dapat larut dalam waktu yang diperlukan untuk melewati tempat absorbs. Kelas IIb memiliki kelarutan yang terbatas dimana cairan yang terdapat di saluran cerna tidak cukup untuk melarutkan obat yang diberikan.

Wu dan Benet, pada tahun 2005 memperkenalkan sistem klasifikasi farmakokinetik untuk biofarmasi yang dikenal dengan BDDCS (Sistem Klasifikasi Disposisi Obat Biofarmasi). Sistem ini dapat digunakan untuk memprediksi pengaruh transporter terhadap metabolisme enzim dan farmakokinetik untuk memastikan ketersediaan hayati obat dalam tubuh. Selain itu, BDDCS digunakan untuk membantu memprediksi jalur eliminasi obat, absorpsi oral dan interaksi obat.

Penggunaan BDDCS dalam dunia medis sangat bermanfaat untuk memprediksi penyerapan obat di saluran cerna setelah pemberian secara oral. Sistem klasifikasi biofarmasetika membagi obat menjadi empat kategori berdasarkan tingkat permeabilitas usus dan kelarutan dalam air, yaitu:

“Kelas I dikategorikan dalam tingkat permeabilitas tinggi serta tingkat kelarutan tinggi”

“Kelas II dikategorikan dalam tingkat permeabilitas tinggi serta tingkat kelarutan rendah”

“Kelas III dikategorikan dalam tingkat permeabilitas rendah serta tingkat kelarutan tinggi”

“Kelas IV dikategorikan dalam tingkat permeabilitas rendah serta tingkat kelarutan rendah”

Selanjutnya, BDDCS membagi obat menjadi empat kelas berdasarkan kelarutan dalam air dan tingkat metabolismenya, yaitu:

“Kelas I dikategorikan dalam tingkat metabolisme tinggi serta tingkat kelarutan tinggi”

“Kelas II dikategorikan dalam tingkat metabolisme tinggi serta tingkat kelarutan rendah”

“Kelas III dikategorikan dalam tingkat metabolisme rendah serta tingkat kelarutan tinggi”

“Kelas IV dikategorikan dalam tingkat metabolisme rendah serta tingkat kelarutan rendah”

Klasifikasi biofarmasetika digunakan untuk memprediksi kinerja obat *in vivo* berdasarkan pengukuran kelarutan dan permeabilitas *in vitro*. BDDCS bertujuan untuk memprediksi farmakokinetika dan potensi interaksi obat di hati, usus dan otak. Karena itu, untuk memprediksi sifat farmakokinetik obat baru, Wu dan Benet mengusulkan agar tahap awal penemuan dan pengembangan obat menggunakan BDDCS. Sistem klasifikasi biofarmasetika (BDDCS) merupakan penyempurnaan dari sistem klasifikasi biofarmasi yang diperkenalkan oleh Amidon et al.

C. Pengertian *Biopharmaceutical Classification System*

Sistem klasifikasi biofarmasetika merupakan sebuah model pengujian yang digunakan untuk mengukur permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu. Sistem ini dirancang khusus untuk pemberian obat secara oral.

Parameter untuk menilai efektivitas dari suatu sediaan obat adalah ketersediaan hayati obat tersebut. Ketersediaan hayati obat tergantung pada kecepatan disolusi dan lamanya obat tersebut berada dalam saluran cerna. Metode penghantaran obat dalam bentuk dispersi padat dan mukoadhesif digunakan untuk mengatasi masalah laju disolusi dan waktu tinggal obat di saluran cerna.

D. Tujuan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*)

Penemuan dan pengembangan obat baru memerlukan waktu yang lama dan biaya yang sangat tinggi untuk pengujian. Namun, kenyataannya sering kali mengalami kegagalan akibat toksisitas dan ketidakefisienan. Setelah melewati tahap uji obat baru, penelitian yang memerlukan dana besar sering kali tidak berhasil karena masalah dalam proses penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), yang mengakibatkan penolakan terhadap obat baru tersebut.

Berdasarkan hal tersebut diatas maka dicarilah satu metode yang bisa memperkecil masalah tersebut. Diharapkan dari awal penemuan obat baru telah dapat diidentifikasi

toksistas dan sifat dasar dari obat baru tersebut. Dan diharapkan proses penemuan dan pengembangan obat baru lebih efektif dan menguntungkan. Inilah yang mendasari konsep klasifikasi biofarmasetika system yang berdasarkan permeabilitas dan kelarutan dalam air secara invitro yang memberi gambaran invivo (di dalam tubuh).

Tujuan klasifikasi biofarmasetika sistem adalah sebagai berikut.

1. Untuk mengevaluasi kinerja obat secara in vivo berdasarkan data permeabilitas dan kelarutan in vitro.
2. Menyediakan Teknik pengklasifikasian obat berdasarkan sifat kelarutan dan permeabilitas serta kelarutan bentuk sediaan.
3. Meningkatkan efisiensi dalam proses pengembangan dan peninjauan obat dengan mengusulkan mekanisme untuk melakukan pengujian bioekivalensi klinis yang dapat diukur.

E. Konsep *Biopharmaceutical Classification System*

BCS atau yang biasa disebut dengan *Biopharmaceutical Classification System* merupakan struktur konseptual yang membahas tiga tahap pemberian obat oral, yaitu:

1. Pelepasan obat dari bentuk sediaan
2. Pelarutan obat dalam saluran cerna
3. Konsentrasi obat yang masuk ke dalam sistemik.

Permeabilitas usus ditentukan oleh korelasi dengan infus intravena, dan penggolongan kelarutan berdasarkan *United States Pharmacopeia* (USP).

Dalam pengujian bioekivalensi, obat yang unggul adalah obat yang paling cepat larut dan bersifat biokompatibel. Selama tidak ada perubahan signifikan yang dilakukan terhadap formulasi, data eksklusi dapat digunakan untuk menunjukkan bioekivalensi.

Oleh karena itu klasifikasi biofarmasetika system memungkinkan produsen mengurangi biaya untuk mendapatkan persetujuan pembuatan obat.

Konsep ini dapat diringkas dengan persamaan berikut melalui pendekatan yang didasarkan pada kelarutan obat dalam air dan permeabilitas obat melalui saluran cerna, didasarkan pada persamaan Fick's, yaitu:

$$J = (Pw)(Cw)$$

Dimana:

J : Fluks pada dinding usus (massa/area/waktu)

Pw : Permeabilitas dari dinding usus terhadap obat

Cw : Profil konsentrasi obat pada dinding usus (Chavda HV, 2010)

Dalam hal ini, bioekivalensi memiliki permeabilitas yang baik dan cepat larut dalam larutan obat. Jika terjadi perubahan formulasi maka dilakukan uji bioekivalensi untuk membandingkan kedua produk jadi.

Pendekatan ini mengasumsikan bahwa formulasi tidak mengandung bahan lain yang mempengaruhi permeabilitas membrane dan atau transit usus. Dengan menggunakan pendekatan ini, Amidon dkk menggunakan sifat disolusi biofarmasi untuk memprediksi disolusi obat invitro dari produk obat oral padat dengan pelepasan segera dan penyerapan in vivo.

Badan pengawasan obat dan makanan Amerika Serikat (FDA) telah mengesampingkan persyaratan untuk melakukan uji bioavailabilitas in vivo atau uji bioekivalensi obat oral padat pelepasan segera yang telah memenuhi kriteria permeabilitas, kelarutan dan disolusi obat. Kriteria ini meliputi disolusi obat secara invitro pada berbagai media, informasi permeabilitas obat dan gambaran ideal obat, serta disolusi dan absorpsi obat pada saluran cerna. Untuk menetapkan konsep ini, obat-obatan diklasifikasikan menurut sistem klasifikasi biofarmasetika yang didasarkan pada sifat kelarutan, disolusi dan permeabilitas.

Kecepatan disolusi, atau waktu yang diperlukan bagi obat untuk larut dalam cairan pencernaan, adalah faktor kunci yang mempengaruhi kecepatan penyerapan. Ini berlaku baik untuk obat dalam bentuk sediaan oral padat, seperti tablet dan kapsul,

atau suspensi dan untuk obat yang diberikan secara intramuscular dalam bentuk butiran atau suspensi. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetika kelarutan dan permeabilitas obat baru dapat diklasifikasikan menjadi empat kelas.

Tabel 2.1 Klasifikasi sistem biofarmasetik/BCS Class

Kelas I	Tingkat Kelarutan Tinggi dan Tingkat Permeabilitas tinggi
Kelas II	Tingkat Kelarutan rendah dan Tingkat Permeabilitas Tinggi
Kelas III	Tingkat Kelarutan Tinggi dan Tingkat Permeabilitas rendah
Kelas IV	Tingkat Kelarutan rendah dan Tingkat Permeabilitas rendah

(Dressman dan Butler, 2001)

Kriteria klasifikasi biofarmasetika system akan memperlihatkan rute apa dan bentuk sediaan yang baik untuk menjadi produk obat tersebut.

	Kelarutan tinggi Kelas 1 (37%)	Kelarutan rendah 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	Efek transporter penyerapan mendominasi (tetapi dapat dimodulasi oleh transporter eflux)	Efek transporter eflux dan transporter penyerapan bisa jadi penting	Fraksi dari dosis metabolisme <30%

Gambar 2.1 Konsep BDDCS sebagai landasan pengembangan produk obat

Saat ini, 40% obat baru termasuk dalam kategori kelas II dan IV. Untuk obat yang sangat larut (obat dengan kelarutan tinggi), langkah yang menentukan laju bukanlah laju disolusi

(berbeda dengan kelas I dan III). Sementara itu, untuk golongan II, yaitu obat dengan tingkat kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi, laju penyerapan obat ditentukan atau dibatasi oleh laju disolusi obat dalam cairan tempat obat diserap.

Biopharmaceutics Classification System

Permeability: P_{eff} ($\times 10^{-4}$) cm/sec	Class I: HS/HP	Class II: LS/HP
	RLS: Gastric emptying IVVC: No When dissolution rate > gastric emptying, dissolution is not likely to be rate limiting Examples: Verapamil, Propranolol, Metoprolol	RLS: Dissolution IVVC: Yes Examples: Ketoprofen, Naproxen, Carbamazepine
	Class III: HS/LP	Class IV: LS/LP
	RLS: Permeability IVVC: No Examples: Ranitidine, Cimetidine, Atenolol	RLS: Various factors In vitro dissolution may not be reliable IVVC: May be. Examples: Furosemide, Hydrochlorothiazide
	0 10 100 250 1000 10,000 ml	

Gambar 2.2 Konsep BCS dalam menetapkan kelompok obat

Pada gambar 2.2 terdapat empat kelas, yaitu Kelas I, II, III, dan IV. Berikut merupakan penjelasan empat kelas tersebut.

1. Kelas I

Obat golongan I memiliki tingkat serap dan kelarutan yang tinggi, sehingga senyawa-senyawa ini pada umumnya diserap dengan sangat baik. Obat kelas I umumnya diformulasikan sebagai produk dengan pelepasan cepat, dan laju disolusinya biasanya lebih cepat dibandingkan dengan pengosongan lambung. Oleh karena itu, jika minimal 85% produk larut dalam waktu 30 menit dalam uji disolusi in vitro pada berbagai rentang pH, penyerapan mendekati 100% dapat diharapkan. Dengan demikian, data bioekivalensi in vivo tidak diperlukan untuk memastikan kesetaraan produk.

Contoh golongan I adalah metoprolol, diltiazem, verapamil dan propranolol.

2. Kelas II

Obat kelas II memiliki kapasitas penyerapan yang tinggi, tetapi laju disolusinya lambat. Ketika suatu obat dilarutkan secara *in vivo*, laju penyerapan sangat terbatas kecuali obat diberikan dalam dosis yang sangat tinggi. Obat kelas II memiliki proses penyerapan lebih lambat dan berlangsung lebih lama dibandingkan obat kelas I.

Korelasi *in vivo-in vitro* biasanya diterima untuk kelas I dan II. Ketersediaan hayati produk ini dipengaruhi oleh kandungan pelarutnya. Oleh karena itu, terdapat korelasi antara bioavailabilitas *in vivo* dan *in vitro* dalam konteks pelarut.

Contoh obatnya adalah: fenitoin, danazol, ketokonazol, asam mefenamat, nifedipine.

3. Kelas III

Permeabilitas suatu obat berpengaruh terhadap laju penyerapan, meskipun obat tersebut larut dengan sangat cepat. Dalam tingkat penyerapan, obat kelas III ini menunjukkan variasi yang signifikan. Dengan disolusi yang cepat, perubahan ini lebih dipengaruhi oleh perubahan permeabilitas membran fisiologis daripada oleh faktor bentuk sediaan.

Standar kelas I dapat digunakan jika formulasi tidak mempengaruhi permeabilitas atau waktu pencernaan.

Contoh: simetidin, asiklovir, neomycin B dan captopril.

4. Kelas IV

Senyawa ini memiliki bioavailabilitas yang rendah, dan formulasi dalam kelas ini umumnya tidak diserap dengan baik oleh mukosa usus. Senyawa ini tidak hanya sulit larut, tetapi setelah larut, permeabilitasnya melalui mukosa gastrointestinal sering kali terbatas. Obat-obatan ini biasanya sangat sulit untuk diformulasikan.

Contoh dari golongan sediaan ini termasuk taxol, hydrochlorothiazide, dan furosemide

F. Unsur Klasifikasi Biofarmasetika Sistem

Pada bagian ini akan menjelaskan tentang unsur klasifikasi biofarmasetika system. Terdapat 3 unsur pokok klasifikasi biofarmasetika system yaitu mencakup:

1. Kelarutan

Kelarutan atau solubilitas suatu bahan kimia atau bahan aktif mempunyai dampak yang signifikan terhadap bioavailabilitas suatu obat.

Jika suatu obat mempunyai kelarutan yang rendah dalam cairan saluran cerna, maka secara otomatis obat tersebut menjadi sukar larut.

Ketika kelarutan suatu obat rendah, maka obat tersebut memerlukan waktu yang lebih lama untuk diabsorpsi dan pada akhirnya memerlukan waktu yang lebih lama untuk diabsorpsi dan pada akhirnya efek terapeutik obat tidak dapat tercapai dengan baik.

Kelarutan suatu zat sangat dipengaruhi oleh beberapa hal diantaranya yaitu:

- a. Suhu.
- b. Ukuran partikel.
- c. Sifat fisika kimia obat.

Kelarutan yang tercantum dalam sistem klasifikasi biofarmasi didasarkan pada kelarutan produk pada dosis maksimum. Obat ini larut dalam hingga 250 ml air dengan kisaran pH 1 hingga 7,5.

Volume 250 ml ditentukan menggunakan protokol pengujian kesetaraan umum yang mengharuskan subjek berpuasa untuk menggunakan obat hanya dengan segelas air

2. Permeabilitas

Kemampuan obat untuk melewati membran saluran cerna dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Suatu obat dianggap permeabel jika jumlah obat yang diserap di usus mencapai 90% atau lebih dari dosis yang digunakan, berdasarkan keseimbangan massa atau dibandingkan dengan dosis obat yang diberikan secara intravena.

Permeabilitas suatu zat mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap bioekivalensi obat. Permeabilitas berkaitan erat dengan rate limiting step, langkah yang menentukan laju seluruh proses penyerapan obat, atau langkah terakhir atau terpanjang dalam serangkaian proses kinetik.

Rate limiting step dipengaruhi oleh kelarutan dan permeabilitas obat yang masuk ke dalam tubuh. Rate limiting step obat Lipofilik berada dalam proses disolusi (obat menembus membran).

Namun, untuk obat hidrofilik, rate limiting stepnya terjadi pada tahap permease yaitu tahap dimana obat memasuki plasma. Pada proses ini, penyerapan obat terjadi secara perlahan.

3. Disolusi (Pelarutan)

Disolusi (pelarutan) adalah proses dimana suatu zat padat larut dalam suatu pelarut sehingga membentuk suatu larutan.

Bentuk sediaan obat padat dan bentuk sediaan obat yang setelah dikonsumsi zat padatnya didispersikan dalam suatu pelarut atau cairan, dilepaskan dari bentuk sediaan, dilarutkan dalam media biologis, kemudian memasuki tahap penyerapan bahan aktif ke dalam sirkulasi sistemik menunjukkan respon klinis.

Pelarutan produk obat pelepasan segera dianggap terdisolusi jika > 85% dari jumlah obat dilarutkan dalam 900 mL larutan media dalam waktu 15 menit menggunakan Alat Dissolusi USP I (100 rpm atau apparatus II pada 50 rpm). Larutan media terdiri dari HCl 0,1 N atau cairan lambung buatan atau buffer pada pH 4,5 dan buffer pada pH 6,8 atau cairan usus buatan, agar pengujian invitro mendekati uji in vivo.

DAFTAR PUSTAKA

- Buttler, J. M. & Jennifer, J. B., 2010. The Developability Classification System: Application of Biopharmaceutics Concepts to Formulation Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99(12):4940-54, Volume 99(12), pp. 4940-54.
- Chavda, H., Patel, C. & Anand, I., 2010. Biopharmaceutics Classification System. *Sys Rev Pharm*, Volume 1.
- Food and Drug Administration, 2000. *Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations; Availability*. United State: Federal Register.
- ICH, 2019. *BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM-BASED*. [Online] Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf
- L G, A., H, L., VP, S. & JR, C., 1995. A theoretical Basis for A Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in vitro drug Product Dissolution and in vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, Volume 12, pp. 413-420.
- Leslie & Leslie, B. Z., 2013. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *J Pharm Sci*, Volume 102, pp. 34-42.
- Reddy, Kumar & Karunakar, 2011. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach. *Journal Dissolution Technologies*, Volume 18, pp. 31-37.
- Samineni, R., Jithendra, C. & Sathish, K., 2022. Emerging Role of Biopharmaceutical Classification and Biopharmaceutical Drug Disposition System in Dosage form Development: A Systematic Review. *Turk J Pharm Sci*, Volume 19(6), pp. 706-713.

- Shargel, L. & Yu, A. B. C., 1988. *Biofarmasetka dan Farmakokinetika Terapan*. 2 ed. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siregar, C. J. & Wikarsa, S., 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar dasar praktis*. 1 ed. Jakarta: EDC.
- Siregar, C. J., 2010. *Teknologi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*. 1 ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sulaiman, T., 2007. *tehnologi dan Formulasi sediaan Tablet*. Yogyakarta: Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas. Farmasi UGM.
- Wagh, M. & Patel, J., 2010. Biopharmaceutical classification system: Scientific basis for biowaiver extensions. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Volume 1, pp. 12-19.
- Yasuhiro, T. et al., 2014. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *Eur J Pharm Sci*, Volume 57, pp. 152-163.