

# Sử dụng quy hoạch thực nghiệm trong nghiên cứu bào chế viên nén felodipine giải phóng kéo dài hệ cốt thân nước

Hoàng Văn Đức<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Duyên<sup>2</sup>, Võ Xuân Minh<sup>2</sup>, Lê Quốc Huy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế

<sup>2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

<sup>3</sup>Công ty Cổ phần Dược phẩm Hà Tây

Nghiên cứu này sử dụng quy hoạch hóa thực nghiệm để thiết kế công thức bào chế viên nén felodipine giải phóng kéo dài (GPKD). Dựa trên kết quả thực nghiệm và phân tích của phần mềm Modde 8.0, đánh giá được quy luật ảnh hưởng của các biến đầu vào gồm HPMC E4M và HPMC E15LV lên các biến đầu ra là % giải phóng dược chất (GPDC) tại các thời điểm sau 2, 6 và 10 h. Đã lựa chọn được công thức tối ưu để bào chế viên nén felodipine GPKD hệ cốt thân nước đạt tiêu chuẩn về giải phóng *in vitro* theo yêu cầu đề ra. Động học GPDC từ viên tối ưu giống với viên đối chiếu và theo mô hình động học Korsmeyer - Peppas.

**Từ khóa:** felodipine, hệ cốt thân nước, hệ phân tán rắn, HPMC E15LV, HPMC E4M.

**Chỉ số phân loại:** 3.4

## USING EXPERIMENTAL PLANNING METHOD TO PREPARE SUSTAINED-RELEASE FELODIPINE TABLETS WITH HYDROPHILIC MATRIX

### Summary

This study used the experimental planning method to design the formula of sustained-release felodipine tablets. The process was optimized by taking the influences of the chosen excipients, including HPMC E4M, HPMC E15LV, on the drug release of the formulated tablets as the independent variables. Three dependent variables were the dissolubility percentage of felodipine release at the sampling times of 2 hs, 6 hs, 10 hs ( $Y_2$ ,  $Y_6$ ,  $Y_{10}$  respectively). The release profile of felodipine from the optimized formula almost met the predicted release profile and was similar to that of the reference tablets. The kinetics of drug release from the optimized tablets and reference tablets also complied with the Korsmeyer - Peppas model.

**Keywords:** felodipine, HPMC E15LV, HPMC E4M, hydrophilic matrix, solid dispersion.

**Classification number** 3.4

### Đặt vấn đề

Felodipine là một thuốc hạ huyết áp thuộc nhóm chẹn kênh calci, là một trong những thuốc được ưu tiên lựa chọn sử dụng rất phổ biến trong và ngoài nước. Mặc dù hấp thu gần như hoàn toàn qua đường tiêu hoá và thời gian bán thải dài (11-25 h), nhưng felodipine có độ tan trong nước rất thấp, và bị chuyển hóa qua gan lần đầu nhanh nên các dạng viên quy ước thường có sinh khả dụng không cao (15-20%). Do đó, felodipine được bào chế dạng thuốc GPKD nhằm duy trì ổn định nồng độ điều trị trong máu, giảm tác dụng phụ.

Trên thế giới, dạng bào chế GPKD của felodipine được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu [2-5]. Tuy nhiên, ở Việt Nam dạng bào chế GPKD của felodipine vẫn chưa được nghiên cứu rộng rãi và còn nhiều hạn chế. Trong công trình này, chúng tôi sử dụng quy hoạch thực nghiệm để thiết kế công thức và tìm ra công thức tối ưu trong bào chế viên nén felodipine 5 mg GPKD.

## Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

**Nguyên liệu:** Felodipine (Trung Quốc), HPMC E4M (Dow, Mỹ), HPMC E15LV (Dow, Mỹ), magnesi stearat (Trung Quốc), Aerosil (Trung Quốc), lactose monohydrat (Trung Quốc) và các hóa chất khác đều đạt tiêu chuẩn dược dụng.

**Thiết bị nghiên cứu:** máy thử độ hòa tan (ERWEKA DT600 - Đức), máy đo quang UV-VIS (HITACHI U-1900 - Nhật Bản), máy siêu âm đồng nhất (WiseClean - Hàn Quốc), máy đo pH (EUTECH Instrument - Thụy Điển), máy sắc ký lỏng hiệu năng cao (Shimadzu CLASS-VP 5.03 - Nhật Bản), máy dập viên tâm sai Korsch (Đức), máy đo độ cứng Pharmatest PTB 511B (Đức) và các thiết bị, dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn.

### Phương pháp nghiên cứu

**Phương pháp bào chế viên nén:** viên nén felodipine được bào chế theo phương pháp dập thẳng: rây lactose monohydrat và HPMC qua rây 250, rây magnesi stearat và Aerosil qua rây 180. Cân các thành phần theo công thức bào chế. Trộn bột kép gồm HPTR chứa felodipine, lactose monohydrat, HPMC. Sau đó, trộn hỗn hợp bột kép với tá dược trộn magnesi stearat và Aerosil. Dập viên hình trụ lõm với khối lượng trung bình viên 215 mg, đường kính viên 9 mm, lực dập 2,5 tấn. Quy mô thực nghiệm 100 viên/mẻ.

**Phương pháp bao màng bảo vệ:** màng bao sử dụng polymer là HPMC E6 và HPMC E15, chất hóa dẻo PEG 4000. Bao mỗi mẻ 1000 viên nén felodipine và viên placebo vừa đủ 1,5 kg. Tiến hành bao trên máy bao phim KBC-BP-05 với thông số của máy bao được thiết lập: nhiệt độ khí vào 50-55°C, nhiệt độ khí ra 40-45°C, vận tốc quay của nôi bao 6-8 vòng/phút, vận tốc phun dịch 30 ml/phút, áp suất vòi phun 1 bar.

**Phương pháp thử độ hòa tan:** sử dụng máy thử độ hòa tan ERWEKA DT600 (Đức), kiểu giỏ tĩnh, cánh khuấy: môi trường hòa tan là 500 ml dung dịch natri lauryl sulfat (NaLS) 1% trong đệm phosphat pH 6,5, nhiệt độ 37±0,5°C, tốc độ khuấy 50 vòng/phút. 12 ml dịch hòa tan được lấy ra tại các thời điểm nghiên cứu, ly tâm với tốc độ 4000 vòng/phút trong 10 phút, định lượng dịch trong sau ly tâm theo phương pháp thêm chuẩn đo quang: đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 363,2 nm [8]. Yêu cầu GPDC: sau 2 h: 10-30%, sau 6 h: 42-68%, sau 10 h: ≥ 75%. Sử dụng viên đối chiếu Plendil® 5 mg GPKD (Astrazeneca, Thụy Điển).

*Đánh giá sự tương quan giữa hai đồ thị giải phóng:*

hệ số  $f_2$  được tính theo công thức:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

trong đó:  $i$  là số thứ tự điểm lấy mẫu,  $n$  là số điểm lấy mẫu thử,  $R_t, T_t$ : % felodipine giải phóng tại thời điểm  $t$  của mẫu đối chiếu và mẫu thử. Hai đồ thị được coi là giống nhau khi  $f_2$  có giá trị trong khoảng 50-100,  $f_2$  càng gần 100 thì hai đồ thị càng giống nhau [1].

**Đánh giá động học GPDC từ viên:** sử dụng phần mềm MathCAD 14, phân tích dữ liệu hòa tan theo mô hình động học Wagner, bậc 0, Weibull, Higuchi, Hixson - Crowell, Korsmeyer - Peppas, Hopfenger, Hill, Weibull, Makoid - Banakar... Căn cứ vào giá trị AIC và  $R^2$  hiệu chỉnh để xác định mô hình giải phóng phù hợp nhất cho viên, mô hình nào có giá trị AIC nhỏ nhất và  $R^2$  hiệu chỉnh lớn nhất thì mô hình đó phản ánh đúng nhất động học giải phóng của viên.

**Phương pháp quy hoạch thực nghiệm:** sử dụng phần mềm MODDE 8.0, thiết kế thí nghiệm theo mô hình CCC.

### Kết quả và thảo luận

#### Nghiên cứu thiết kế công thức viên nén felodipine GPKD

Qua tham khảo một số tài liệu [2-7] và khảo sát thực nghiệm, chúng tôi lựa chọn các tá dược sau để nghiên cứu bào chế viên nén felodipine 5 mg GPKD hệ cốt thân nước:

- HPMC: tá dược kiểm soát giải phóng felodipine theo cơ chế trương nở trong nước tạo thành hàng rào gel, làm chậm tốc độ GPDC. Môi trường hòa tan khuếch tán qua lớp gel thấm vào trong cốt hòa tan dược chất và cốt. Quá trình khuếch tán của dược chất từ dung dịch bão hòa bên trong cốt ra môi trường hòa tan.

- Lactose monohydrat: tá dược độn, hòa tan ăn mòn.

- Aerosil và magnesi stearat: tá dược trộn nhằm cải thiện độ trơn chảy của khối hạt, giảm ma sát, chống dính chày cối, làm bề mặt viên bóng đẹp, góp phần kiểm soát GPDC.

#### Thiết kế thí nghiệm

\* Lựa chọn biến độc lập: qua tham khảo tài liệu và nghiên cứu sàng lọc, chúng tôi lựa chọn 2 tá dược có ảnh hưởng nhiều nhất đến sự GPDC từ viên làm biến đầu vào (biến độc lập), được ký hiệu và đưa ra các mức ở bảng 1.

Bảng 1: ký hiệu và các mức của biến độc lập

Biến độc lập	Ký hiệu	Mức dưới (-1)	Mức gốc (0)	Mức trên (+1)
Khối lượng HPMC E4M	$X_1$	53,2	57,2	61,2
Khối lượng HPMC E15LV	$X_2$	15,2	20,2	25,2

Ghi chú: các biến đầu vào như tá dược trơn (magnesi stearat 2 mg, Aerosil 1 mg), hệ phân tán rắn felodipine (tương ứng 5 mg felodipine) là cố định, lactose thêm vào vừa đủ khối lượng viên (215 mg)

\* Lựa chọn biến phụ thuộc: với mục tiêu bào chế được viên nén felodipine GPKD có mô hình giải phóng giống như viên đối chiếu, chúng tôi chọn biến phụ thuộc và các mức ở bảng 2.

Bảng 2: ký hiệu và các mức của biến phụ thuộc

Biến	Ký hiệu	Mục tiêu	Giới hạn
% felodipine giải phóng sau 2 h	$Y_2$	15,46%	10-30%
% felodipine giải phóng sau 6 h	$Y_6$	49,64%	42-68%
% felodipine giải phóng sau 10 h	$Y_{10}$	89,80%	$\geq 75\%$

\* Thiết kế thí nghiệm theo mô hình CCC trong phần mềm Modde 8.0 với 11 thí nghiệm, trong đó có 3 thí nghiệm ở tâm. Tiến hành bào chế và thử độ hòa tan của 11 công thức theo phương pháp đã trình bày ở mục "Phương pháp nghiên cứu" thu được kết quả trình bày ở bảng 3.

Bảng 3: các mẫu viên và % felodipine giải phóng

Công thức	Biến độc lập		% GPDC từ viên thực nghiệm		
	HPMC E4M ( $X_1$ )	HPMC E15LV ( $X_2$ )	% GP 2h ( $Y_2$ )	%GP 6h ( $Y_6$ )	%GP 10h ( $Y_{10}$ )
N1	53,2	15,2	22,1	61,11	102,5
N2	61,2	15,2	12,63	46,04	81,57
N3	53,2	25,2	17,2	53,69	100,07
N4	61,2	25,2	7,53	29,98	67,16
N5	51,544	20,2	19,84	61,85	102,33
N6	62,856	20,2	10,67	41,62	75,01
N7	57,2	13,13	16,8	51,09	97,59
N8	57,2	27,27	11,24	44,02	79,49
N9	57,2	20,2	13,23	49,39	88,02
N10	57,2	20,2	12,57	46,12	85,12
N11	57,2	20,2	14,55	49,55	88,86

### Phân tích kết quả thực nghiệm

Sử dụng phần mềm Modde 8.0 để phân tích dữ

liệu về sự ảnh hưởng của biến độc lập lên biến phụ thuộc, kết quả được mô tả theo phương trình hồi quy bậc 2 có dạng:

$$Y_i = A_0 + A_1 * X_1 + A_2 * X_2 + A_{11} * X_1^2 + A_{22} * X_2^2 + A_{12} * X_1 * X_2$$

trong đó:  $Y_i$  là phần trăm được chất giải phóng sau giờ thứ  $i$  ( $i = 2, 6, 10$ );  $A_0, A_1, A_2, A_{11}, A_{22}, A_{12}$  là hệ số của phương trình hồi quy. Phần mềm cho kết quả phương trình hồi quy như bảng 4.

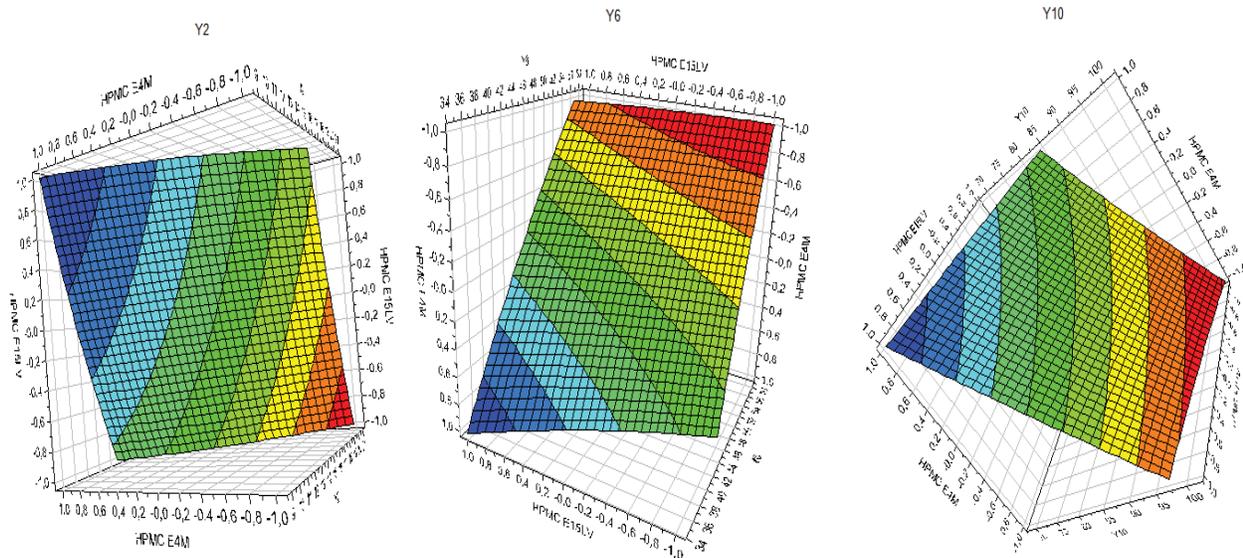
Bảng 4: kết quả phương trình hồi quy

$Y_2 = 13,45 - 4,01 * X_1 - 2,23 * X_2$	$R^2 = 0,96$ ; hệ số lặp lại = 0,94
$Y_6 = 48,3537 - 8,42443 * X_1 - 4,18525 * X_2$	$R^2 = 0,93$ ; hệ số lặp lại = 0,95
$Y_{10} = 87,3335 - 11,5606 * X_1 - 5,30497 * X_2$	$R^2 = 0,97$ ; hệ số lặp lại = 0,97

Nhận xét: ta thấy  $R^2 > 0,9$  và hệ số lặp lại  $> 0,9$ , do vậy kết quả thực nghiệm là có ý nghĩa thống kê và có độ lặp lại tốt, mô hình tìm được là phù hợp, mô tả đúng kết quả thực nghiệm. Phương trình thể hiện sự ảnh hưởng của các biến độc lập đến GPDC từ viên. Nhìn vào phương trình hồi quy ta thấy, các yếu tố đầu ra  $Y_i$  phụ thuộc các yếu tố đầu vào  $X_i$  theo hàm số bậc nhất. Các hệ số của  $X_i$  đều (-) cho thấy khi tăng lượng HPMC E4M, HPMC E15LV thì đều làm giảm giải phóng felodipine từ viên.

Dữ liệu phân tích từ phần mềm cho thấy, khi tăng HPMC E15LV từ 13,13 lên 27,27 mg, giữ nguyên HPMC E4M thì % GPDC từ viên giảm:  $Y_2$  giảm từ 16,8 xuống 11,24% (5,56%);  $Y_6$  giảm từ 51,09 xuống 44,02% (7,07%);  $Y_{10}$  giảm từ 97,59 xuống 79,49% (18,1%). Khi tăng HPMC E4M từ 51,544 lên 62,856 mg, giữ nguyên HPMC E15LV thì % GPDC từ viên giảm:  $Y_2$  giảm từ 19,84 xuống 10,67% (9,17%);  $Y_6$  giảm từ 61,85 xuống 41,62% (20,23%);  $Y_{10}$  giảm từ 102,33 xuống 75,01% (27,32%). Cả 2 loại tá dược này đều tham gia vào tạo cốt kiểm soát GPDC. Trong đó, HPMC E15LV tạo gel nhanh, giúp kiểm soát giải phóng felodipine trong các giờ đầu, nhưng hàng rào gel này lỏng lẻo nên làm tăng nhanh tốc độ ăn mòn cốt - giúp điều chỉnh tốc độ ăn mòn hàng rào gel đặc biệt phù hợp cho kiểm soát GPDC ít tan hoặc tan kém trong nước. HPMC E4M là tá dược tạo gel nhanh khi gặp môi trường hòa tan, khống chế GPDC ra khỏi cốt. Hơn nữa, hàng rào gel do HPMC E4M tạo ra tương đối bền vững và duy trì một thời gian dài trong môi trường hòa tan, giúp kiểm soát GPDC trong các giờ sau và kiểm soát giải phóng mạnh hơn HPMC E15LV.

Sự ảnh hưởng của 2 tá dược lên % GPDC từ viên thể hiện rõ hơn thông qua một số mặt cắt sau:



Hình 1: ảnh hưởng của HPMC E4M, HPMC E15LV đến GPDC felodipine

### Lựa chọn công thức tối ưu

Qua kết quả xử lý của phần mềm Modde 8.0, với yêu cầu của biến đầu ra có GPDC như viên đối chiếu, chúng tôi thu được công thức tối ưu cho các biến đầu vào là: HPMC E4M = 58,26 mg; HPMC E15LV = 16,95 mg.

Công thức tối ưu cho viên nén phần mềm dự đoán như sau: hệ phân tán rắn: 50 mg; HPMC E4M: 58,26 mg; HPMC E15LV: 16,95 mg; tá dược trơn: 3 mg (*Magnesi stearat*:*Aerosil* = 2 mg:1 mg); lactose monohydrat: vừa đủ 215 mg.

Tiến hành bào chế viên theo công thức tối ưu ở quy mô 1000 viên x 3 mẻ, thử độ GPDC từ viên. Kết quả được trình bày ở bảng 5.

Bảng 5: % giải phóng felodipine từ viên bào chế theo công thức tối ưu và mẫu viên đối chiếu (n=12,  $\bar{x} \pm SD$ )

	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	f2 <sub>dc</sub>	f2 <sub>dd</sub>
VDC	15,46	30,61	49,64	68,02	89,80	100	
KQDD	14,22		50,84		87,31		
Mê 1	14,52±0,14	30,82±0,39	48,70±1,74	68,38±2,08	87,95±2,14	92,09	89,24
Mê 2	14,89±0,22	31,25±0,48	51,09±1,51	64,41±2,34	86,14±2,78	79,10	94,72
Mê 3	15,15±0,16	32,74±0,33	50,03±1,83	70,89±2,27	93,33±2,03	80,37	71,67
Yêu cầu	10-30		42-68		≥ 75		

Ghi chú: KQDD: % GPDC từ viên nén tối ưu do phần mềm Modde 8.0 dự đoán; f2<sub>dc</sub> là so sánh giữa viên các mẻ với viên đối chiếu (VDC); f2<sub>dd</sub> là so sánh giữa viên các mẻ với kết quả sự đoán

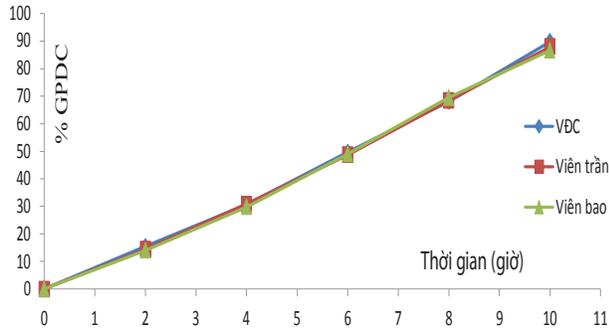
Nhận xét: từ số liệu ở bảng 5 cho thấy: Y<sub>2</sub>, Y<sub>6</sub>, Y<sub>10</sub> đều đạt tiêu chuẩn đề ra. Với giá trị của f2<sub>dd</sub> > 70 chúng tôi viên bào chế được theo công thức tối ưu so với dự đoán được coi là giống nhau và f2<sub>dc</sub> > 75 chúng tôi viên bào chế theo công thức tối ưu cho giải phóng giống với viên đối chiếu Plendil® 5 mg GPKD (Astrazeneca, Thụy Điển). Như vậy, kết quả dự đoán phù hợp với thực nghiệm và viên bào chế theo công thức tối ưu đạt yêu cầu về kiểm soát GPDC.

### Đánh giá ảnh hưởng của màng bao đến khả năng giải phóng felodipine

Để bảo vệ viên khỏi bị hút ẩm trong không khí, chúng tôi tiến hành bao màng bảo vệ. Thực nghiệm trên 3 mẻ, mỗi mẻ chứa 1000 viên nén felodipine và viên placebo vừa đủ 1,5 kg. Tiến hành trên máy bao phim KBC-BP-05 với các thông số của máy bao được thiết lập như trình bày ở phần “Phương pháp nghiên cứu”. Sau khi bao, tiến hành thử độ hòa tan so sánh với viên trần. Kết quả được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6: lực gây vỡ viên và % felodipine giải phóng

	% GPDC trung bình theo thời gian (n=6, $\bar{X}$ )					Lực gây vỡ viên (N)
	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	
VDC	15,46	30,61	49,64	68,02	89,80	76,2±5,21
Viên trần	14,52	30,82	48,70	68,38	87,95	45,4±4,56
Viên bao	14,04	29,76	48,95	69,45	86,62	66,8±8,75



Hình 2: đồ thị biểu diễn % giải phóng felodipine từ viên trần, viên bao và viên đối chiếu

Nhận xét: sau khi bao màng khối lượng viên tăng lên xấp xỉ 4%, kết quả cho thấy độ cứng của viên được tăng lên rõ rệt nhưng tốc độ giải phóng felodipine theo thời gian của viên trần và viên bao là không khác nhau và tương đối đồng đều, gần giống như viên đối chiếu. Điều đó cho thấy, ảnh hưởng của màng bao tới khả năng giải phóng hoạt chất là không đáng kể. Vì vậy, công thức màng bao và quy trình bao được chọn để nghiên cứu tiếp.

### Đánh giá động học giải phóng từ viên nén felodipine GPKD bào chế theo công thức tối ưu

Đánh giá động học giải phóng viên bao bằng phần mềm MathCAD 14, kết quả được trình bày ở bảng 7.

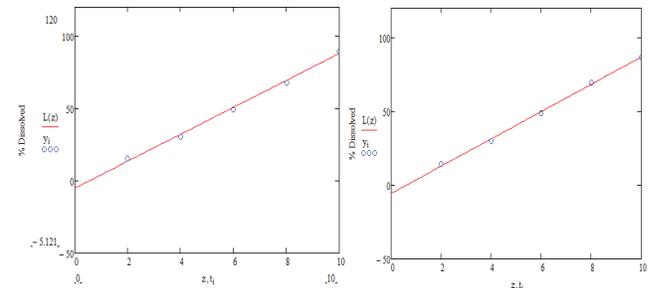
Bảng 7: phương trình động học GPDC của viên đối chiếu và viên thực nghiệm

Viên	Tên mô hình	Phương trình động học	$R^2_{hc}$	AIC
Viên đối chiếu	Bậc 0	$C(t) = -5,15 + 9,36.t$	0,995	8,554
	Korsmeyer - Peppas	$C(t) = 6,374.t^{1,145}$	0,999	2,418
Viên thực nghiệm	Bậc 0	$C(t) = -5,69 + 9,24.t$	0,998	4,893
	Korsmeyer - Peppas	$C(t) = 6,319.t^{1,142}$	0,998	3,364

Nhận xét: từ kết quả trên cho thấy, viên đối chiếu và viên thực nghiệm có mô hình giải phóng gần giống với mô hình bậc 0 và mô hình Korsmeyer - Peppas (đều có  $R^2_{hc}$  gần bằng 1), tuy nhiên hệ số AIC của cả 2 viên nhỏ nhất đều thuộc mô hình Korsmeyer - Peppas. Với mô hình Korsmeyer - Peppas, do hệ số mũ xấp xỉ bằng 1, nên động học giải phóng của viên cũng gần giống với mô hình động học bậc 0. Như vậy, viên đối chiếu và viên thực nghiệm tuân theo mô hình động học Korsmeyer - Peppas vì có AIC nhỏ nhất.

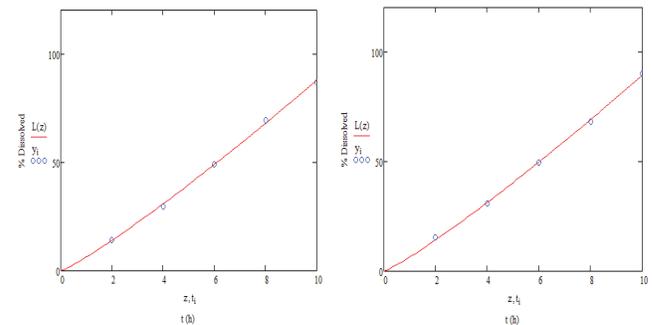
Phương trình động học: viên đối chiếu  $C(t) = 6,374.t^{1,145}$ ; viên thực nghiệm  $C(t) = 6,319.t^{1,142}$ . Đây

là mô hình phù hợp với thuốc GPKD, được chất giải phóng khỏi dạng thuốc đảm bảo nồng độ điều trị trong thời gian dùng thuốc, phản ánh sự phù hợp đặc tính của dạng cốt tương nở, hòa tan chứa được chất ít tan trong nước.



(a) Mô hình bậc 0 của viên đối chiếu

(b) Mô hình bậc 0 của viên thực nghiệm



(c) Mô hình Korsmeyer-Peppas của viên đối chiếu

(d) Mô hình Korsmeyer-Peppas của viên thực nghiệm

Hình 3: đồ thị % GPDC từ viên đối chiếu và viên thực nghiệm

### Kết luận

Đã sử dụng quy hoạch hóa thực nghiệm để thiết kế công thức bào chế viên nén felodipine GPKD. Dựa trên kết quả thực nghiệm và phân tích của phần mềm Modde 8.0, đánh giá được quy luật ảnh hưởng của các biến đầu vào gồm HPMC E4M và HPMC E15LV lên các biến đầu ra là % GPDC tại các thời điểm. Công thức tối ưu để bào chế viên nén felodipine GPKD hệ cốt thân nước được lựa chọn và cho viên đạt tiêu chuẩn về giải phóng *in vitro* theo yêu cầu đề ra. Động học GPDC từ viên tối ưu giống với viên đối chiếu và theo mô hình động học Korsmeyer - Peppas.

### Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin cảm ơn sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp nhà nước mã số KC10.15/11-15, thuộc Chương trình nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ tiên tiến phục vụ bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng (KC10/11-15).

## Tài liệu tham khảo

[1] P. Costa et al (2001), "An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing", *Int. J. Pharm*, **200**, pp.77-83.

[2] Karavas E. et al (2006), "Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **63(2)**, pp.103-197.

[3] Kiran Kumar S. et al (2013), "Controlled release formulation development and evaluation of felodipine matrix tablets by using hydrophobic polymers", *International Journal of Pharmaceutics*, **4(1)**, pp.506-511.

[4] Lee K.K et al (2003), "Controlled release composition comprising felodipine and method of preparation thereof",

WO03/105905 A1.

[5] Lee K.R, E.J Kim et al (2008), "Effect of poloxamer on the dissolution of felodipine and preparation of controlled release matrix tablets containing felodipine", *Archives of Pharmacal Research*, **31(8)**, pp.1023-1028.

[6] Raess et al (2009), "Influence of some formulation factors on the release of Felodipine from extended release hydrophilic matrix tablets", *Farmaci*, **57(5)**, pp.582-588.

[7] Tejaswi et al (2013), "Design and evaluation of felodipine extended release tablets employing a new starch based polymer", *International Journal of Biopharmaceutics*, **4(1)**, pp.27-33.

[8] *USP 34 - NF 29* (2011), "Felodipine Extended - Release Tablets", pp.2113.