

**OPTIMASI NATRIUM BIKARBONAT DAN CARBOPOL 934P PADA FORMULASI
TABLET NIFEDIPIN KOMBINASI SISTEM *FLOATING –MUCOADHESIEVE*
SECARA *FACTORIAL DESIGN***

Endang Diyah Ikasari^{1*}, Rina Anggraeni Dwi Septianingti²,
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi” Semarang, Indonesia
e-mail korespondensi: *1endangdiyahikasari@gmail.com

Article Info

Article history:

Submission Mei 2022

Accepted Agustus 2022

Publish September 2022

Abstrak

Nifedipin merupakan salah satu obat yang sering digunakan dalam pengobatan hipertensi dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari, karena itu nifedipin perlu diformulasikan dalam bentuk sediaan lepas lambat. Banyak metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat, salah satunya adalah sediaan yang dirancang untuk tetap tinggal di lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi natrium bikarbonat yang digunakan sebagai komponen *effervescent* (pembuat gas CO₂) dan *Carbopol* 934P yang digunakan sebagai polimer serta menentukan formula yang optimum pada karakteristik fisik dan profil disolusi tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin. Konsentrasi natrium bikarbonat yang digunakan sebagai komponen *effervescent* adalah 5% dan 25%. Konsentrasi *Carbopol* 934P yang digunakan sebagai polimer adalah 5% dan 15%. Hasil yang diperoleh menyimpulkan bahwa faktor natrium bikarbonat dapat meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan, meningkatkan daya *mucoadhesieve*, memperpendek *floating lag time* dan memperbesar kadar terdisolusi. *Carbopol* 934P dapat meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan, meningkatkan daya *mucoadhesieve*, mempercepat *floating lag time* dan memperkecil kadar terdisolusi. Berdasarkan program optimasi *Design Expert* diperoleh formula optimum dengan komposisi natrium bikarbonat 23,31% dan *Carbopol* 934P 15% akan menghasilkan respon kekerasan sebesar 4,30 Kg/cm²; kerapuhan 0,58%; *floating lag time* 4,9 detik; daya *mucoadhesieve* 0,0768 N; dan kadar terdisolusi (C₃₆₀) sebesar 59,47%.

Kata kunci : Nifedipin, natrium bikarbonat, *Carbopol* 934P, *floating*, *mucoadhesieve*

Ucapan terima kasih:

Abstract

Nifedipine is a drug that is often used in the treatment of hypertension with frequency of use repeatedly in a day, because that nifedipine should be formulated in a sustained release dosage forms. Many methods can be used to create a sustained release preparations, one of which is a preparation that is designed to remain in the stomach. This study aims to determine the effect of concentration of sodium bicarbonate are used as components of effervescent (makers of CO₂ gas) and Carbopol 934P polymer and used as a formula to determine the optimum physical characteristics and dissolution profiles of floating-mucoadhesieve nifedipine tablet. Concentration of sodium bicarbonate is used as the effervescent component is 5% and 25%. Carbopol 934P concentration is used as the polymer is 5% and 15%. The results concluded that the factor of sodium bicarbonate may increase hardness, reduce friability, improve mucoadhesieve, shortening the floating lag time and increase the levels of dissolution. Carbopol 934P can increase hardness, reduce friability, improve mucoadhesieve, accelerate floating lag time and decrease the levels of dissolution. Based on the Design Expert program optimization optimum formula

obtained by the composition of 23.31% sodium bicarbonate and 15% Carbopol 934P will produce a violent response by 4.30 kg/cm²; fragility 0.58%; floating lag time 4.9 seconds; power mucoadhesieve 0 , 0768 N; and levels dissolution (C360) of 59.47%.

Key words : *Nifedipine, sodium bicarbonate, Carbopol 934P, floating, Mucoadhesieve*

DOI

©2020 Politeknik Harapan Bersama Tegal

Alamat korespondensi:
Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal
Gedung A Lt.3. Kampus 1
Jl. Mataram No.09 Kota Tegal, Kodepos 52122
Telp. (0283) 352000
E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com

p-ISSN: 2089-5313
e-ISSN: 2549-5062

A. Pendahuluan

Nifedipin (Dimetil 1,4-dihidro- 2,6-dimetil-4-(o- nitrofenil) -3,5-piridina dikarboksilat) termasuk kelompok antagonis-kalsium (*calcium entry/ channelblocker's*) [1] yang berdaya menghambat masuknya Ca ke dalam sel-sel otot jantung dan sel-sel otot polos dinding arteri [2], oleh karena itu kontraktilitas sel-sel tersebut dihambat dengan efek vasodilatasi. Nifedipin banyak digunakan antara lain pada angina pektoris, hipertensi, dan Raynaud. Dosis pada oral 2 kali sehari 10-40 mg tablet *retard* [3]

Nifedipin mempunyai waktu paruh sekitar 2 jam dengan dibuat sediaan lepas lambat [4]. akan memberikan manfaat yaitu dapat mengurangi frekuensi pemberian obat [5], sehingga kepatuhan pasien dapat ditingkatkan yang juga meningkatkan keefektifan pengobatan dan mengurangi efek samping [6]. Diketahui juga bahwa ada peningkatan resiko infark miokard atau kematian pada pasien yang menerima nifedipin jangka pendek untuk keadaan darurat hipertensi [7].

Gastroretentive drug delivery system (GRDDS) dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat [8] yang memiliki jendela terapeutik sempit [9], dan absorpsinya baik di lambung. [10]. Hal-hal yang dapat meningkatkan waktu tinggal dilambung meliputi sistem penghantaran *bioadhesieve* [11] yang melekat pada permukaan mukosa, sistem penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat sehingga tertahan karena tidak dapat melewati *pylorus* dan sistem penghantaran dengan mengontrol densitas termasuk *floating system* dalam cairan lambung [12].

Berdasarkan uraian tersebut, maka dalam penelitian ini akan diteliti karakteristik fisik dan profil disolusi nifedipin dalam sediaan tablet *floating - mucoadhesieve* dengan metode *Factorial Design*. Sistem penghantaran obat secara *floating-mucoadhesieve* adalah sistem penghantaran obat dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan melekat di lambung untuk beberapa waktu, sehingga kombinasi ini digunakan untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam lambung. Komponen *effervescent* (pembuat gas CO₂) yang digunakan adalah natrium bikarbonat dan polimer yang digunakan adalah *Carbopol934P*.

B. Metode

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini, bahan dengan *technical grade* yaitu etanol 96% dan asam klorida, *pharmaceutical grade* yaitu nifedipin

(Italy), *Carbopol 934P* (Hongkong), asam sitrat (China), natrium bikarbonat (Germany), polivinilpirolidon (China), *lactosum* (New Zealand), Mg stearat, akuadestillata. Alat yang digunakan adalah timbangan (*neraca* analitik dan *neraca* digital) dan anak timbangan, loyang, *mortir* dan *stamper*, ayakan no *mesh* 18 dan 20, alat-alat gelas, *dissolution tester* tipe 2 dayung (Electrolab TDT-08L), spektrofotometer UV-Vis mini 1240 (Shimadzu), *Moisturemeter* (G-Won Hitect Co.LTD, RRC), alat uji waktu alir (*Stainless Steel*), mesin pencetak tablet, *Stakes monsato hardness tester*, dan *Friability tester*..

Tablet lepas lambat nifedipin dengan *floating system* diformulasi dengan metode granulasi basah. Pembuatan granul dilakukan dengan cara mencampurkan nifedipin, *Carbopol 934P*, dan *lactosum* hingga homogen, kemudian ditambah larutan PVP 5 % sampai terbentuk massa granul basah. Granul diayak dengan ayakan no.*mesh* 18 dan 20. Granul diuji kandungan lembab dan kecepatan alir. Tiap formula dilakukan uji karakteristik fisik granul sebanyak empat kali replikasi. Natrium bikarbonat, asam sitrat, dan Mg stearat ditambahkan pada granul kering, dicampur sampai homogen. Granul tersebut dicetak menjadi tablet dengan bobot kurang lebih 200 mg. Tablet diuji keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, *floating lagtime*, total *floating time*, disolusi, dan daya *mucoadhesieve*. Tiap formula dilakukan uji karakteristik fisik tablet sebanyak empat kali replikasi. Pembuatan, pengujian granul dan tablet dilakukan di tempat terlindung cahaya pada suhu dibawah 20°C.

Tabel 1. Formula tablet *floating mucoadhesieve* nifedipin dengan natrium bikarbonat dan *Carbopol 934P*

No	Bahan	F I	F II	F III	F IV
1	Nifedipin (mg)	40	40	40	40
2	Asam sitrat (mg)	20	20	20	20
3	Natrium bikarb (mg)	10	50	10	50
4	<i>Carbopol 934P</i> (mg)	10	10	30	30
5	Sol PVP 5% (mg)	10	10	10	10
6	Magnesium stearat (mg)	8	8	8	8
7	<i>Lactosum</i> (mg)	112	72	92	52

Keterangan :

Formula I menggunakan 5% natrium bikarbonat dan 5% *Carbopol* 934P

Formula II menggunakan 25% natrium bikarbonat dan 5% *Carbopol* 934P

Formula III menggunakan 5% natrium bikarbonat dan 15% *Carbopol* 934P

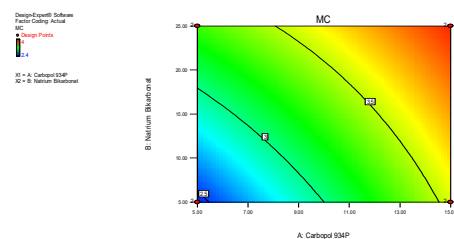
Formula IV menggunakan 25% natrium bikarbonat dan 15% *Carbopol* 934P

C. Hasil dan Pembahasan

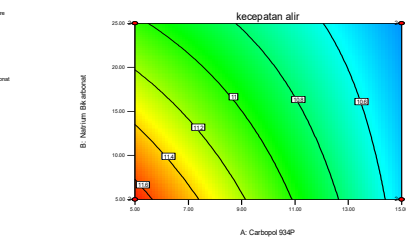
Tabel 2. Hasil uji karakteristik fisik granul nifedipin dengan natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P

Formula	Kecepatan alir (g/detik)	Kandungan Lembab (%)
I	11,6769±0,24	2,45±0,10
II	10,5734±0,37	3,55±0,10
III	11,0547±0,27	3,30±0,12
IV	10,4587±0,28	3,95±0,10

Gambar 1 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P yang digunakan akan menghasilkan kandungan lembab yang semakin besar. Berdasarkan hasil uji kandungan lembab granul dapat terlihat bahwa kadar lembab masing-masing formula sesuai dengan persyaratan kadar lembab granul yaitu 2-4% [13].

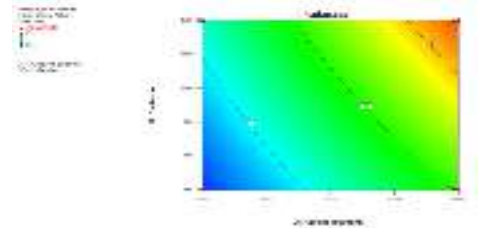


Gambar 1. Contour plot kandungan lembab granul nifedipin



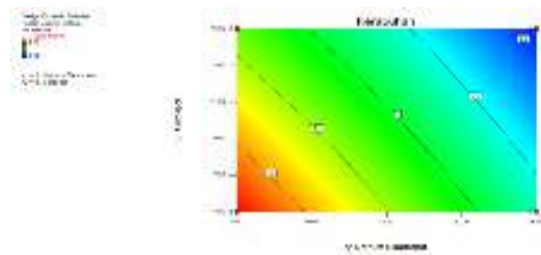
Gambar 2. Contour plot kecepatan alir granul nifedipin

Gambar 2 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P, maka semakin rendah kecepatan alirnya. Kecepatan alir yang rendah disebabkan karena kandungan lembab granul besar, sehingga gesekan antara granul dengan corong alir juga besar dan menyebabkan gaya kohesi antar partikel akan lebih besar [14] dari gaya gravitasinya dan granul tersebut tidak dapat mengalir bebas .



Gambar 3. Contour plot kekerasan tablet floating-mucoadhesive nifedipin

Dikatakan baik bila waktu yang diperlukan 100 g granul untuk mengalir tidak lebih dari 10 detik atau kecepatan alirnya lebih dari 10 g/ [15].



Gambar 4. Contour plot kerapuhan tablet floating-mucoadhesive nifedipin

Persamaan yang terkait dengan respon kekerasan tablet seperti persamaan 1:

$$Y = 3,38 + 0,50 X_a + 0,29 X_b + 0,062 X_a X_b \dots \dots \dots (1)$$

Berdasarkan persamaan 1 dapat disimpulkan bahwa natrium bikarbonat, *Carbopol* 934P dan interaksinya memberikan pengaruh positif yang ditandai dengan nilai koefisien masing-masing (+0,50), (+0,29), dan (+0,062) yaitu menaikkan kekerasan tablet *floating-mucoadhesive* nifedipine [9]. Semakin besar proporsi natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P maka kekerasan tablet akan semakin tinggi pula. Hal ini dapat terlihat pada formula IV memiliki kekerasan paling tinggi dengan rata-rata 4,23 kg/cm² menggunakan 25% natrium bikarbonat dan

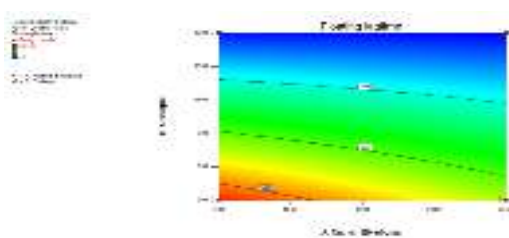
15% *Carbopol* 934P.

Persamaan yang terkait dengan respon kerapuhan tablet seperti persamaan 2:

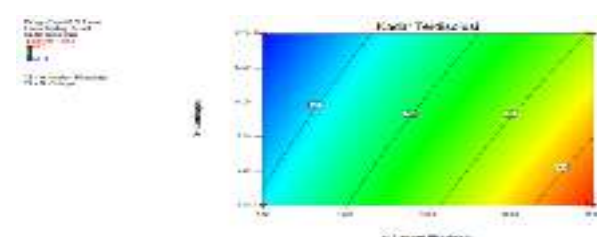
$$Y = 1,03 - 0,32 X_a - 0,18 X_b + 0,025 \dots \dots \dots (2)$$

Berdasarkan persamaan 2 dapat disimpulkan bahwa natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P memberikan pengaruh yang negatif yang ditandai dengan nilai koefisien masing-masing (-0,32) dan (-0,18) yaitu menurunkan kerapuhan tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin. Semakin besar proporsi natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P maka kerapuhan tablet akan semakin rendah.

Persyaratan penetapan kadar nifedipin yang terlarut tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{17}H_{18}N_2O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket [15] Hasil penelitian menunjukkan bahwa masing-masing formula tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin telah memenuhi persyaratan kadar nifedipin dari Farmakope Indonesia edisi IV. [16]



Gambar 5. Contour plot floating lag time tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin



Gambar 6. Contour plot kadar terdisolusi tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin

Persamaan yang terkait dengan respon *floating lag time* tablet seperti pada persamaan 3:

$$Y = 145,00 - 26,58 X_a - 137,47 X_b + 23,75 X_a X_b \dots \dots \dots (3)$$

Berdasarkan persamaan 3, dapat disimpulkan bahwa faktor konsentrasi natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P memberikan pengaruh negatif yang ditandai dengan nilai koefisien masing-masing (-26,58) dan (-137,47) yaitu memperpendek *floating lag time*.

Persamaan yang terkait dengan respon kadar terdisolusi tablet seperti pada persamaan 4:

$$Y = 58,40 + 3,29 X_a - 1,34 X_b - 0,24 X_a X_b \dots \dots \dots (4)$$

Berdasarkan persamaan 4 dapat disimpulkan bahwa konsentrasi natrium bikarbonat memberikan pengaruh paling dominan pada kadar terdisolusi tablet yang ditandai dengan nilai koefisien (+3,29), yaitu memperbesar kadar terdisolusi tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin, karena semakin besar proporsi natrium bikarbonat akan mempercepat reaksi *effervescent* yang dapat meningkatkan *bursting effect* ([17]. Kadar terdisolusi (C_{360}) terbesar pada formula II menggunakan 25% natrium bikarbonat dan 5% *Carbopol* 934P dikarenakan pada komponen ini natrium bikarbonatnya lebih besar yaitu 25% dan natrium bikarbonat memiliki kemampuan *burst-effect* yang besar.

Pada Tabel 4 memperlihatkan bahwa kedua mekanisme seperti yang dikemukakan oleh Lapidus dan Lordi berlaku untuk pelepasan nifedipin dalam medium HCl pH 1,2 [18] pada semua formula. Berdasarkan hasil penelitian, terlihat bahwa mekanisme pelepasan nifedipin dari matriks *Carbopol* 934P dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu difusi dan erosi [19]. Pelepasan obat pada formula II dan formula III mengikuti persamaan orde nol yang mana pelepasan obat konstan tanpa dipengaruhi konsentrasi obat dalam sediaan dengan mekanisme pelepasan yang dikontrol oleh erosi matriks [20]. Formula I dan formula IV pelepasan obat mengikuti persamaan Higuchi yang mana banyaknya obat yang terlepas versus akar waktu linier dengan mekanisme pelepasan dikontrol oleh difusi matriks

Tabel 4. Kinetika pelepasan tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin

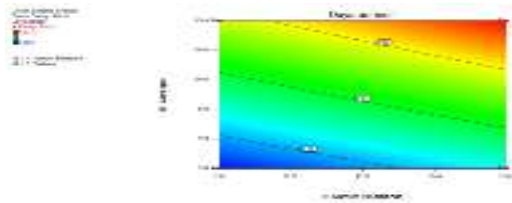
	Parameter	F I	F II	F III	F IV
Orde nol	k	0,1750	0,1460	0,1596	0,1637
	r	0,9836	0,9990	0,9941	0,9880
Orde satu	k	8,83. 10^{-3}	4,14. 10^{-3}	9,43. 10^{-3}	6,34. 10^{-3}
	r	0,8626	0,9790	0,9153	0,8529
Higuchi	k	4,4664	4,1750	3,9535	4,1750
	r	0,9925	0,9967	0,9738	0,9967

Persamaan yang terkait dengan respon daya *mucoadhesieve* tablet seperti pada persamaan 5:

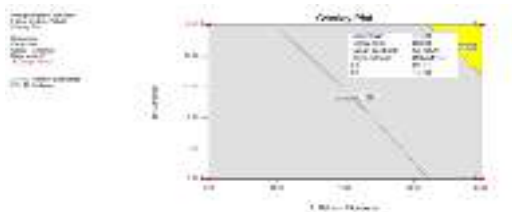
$$Y = 0,042 + 9,275 \times 10^{-3} X_a + 0,024 X_b + 9,25 \times 10^{-4} X_a X_b \dots \dots \dots (5)$$

Berdasarkan persamaan 5 dapat disimpulkan bahwa, natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P memberikan pengaruh yang positif yang ditandai dengan nilai koefisien masing-masing (+9,275x10⁻³

³⁾dan (+0,024) yaitu meningkatkan daya *mucoadhesieve* tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin. Hal ini dapat terlihat pada formula IV memiliki daya *mucoadhesieve* paling tinggi dengan rata-rata 0,0768 N menggunakan 25% natrium bikarbonat dan 15% *Carbopol* 934P.



Gambar 7. Contour plot daya *mucoadhesieve* floating-*mucoadhesieve* nifedipin



Gambar 8. Superimposed Contour plot tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin

Berdasarkan Gambar 8 diketahui bahwa daerah berwarna kuning menggambarkan prediksi daerah optimum formula tablet *floating-mucoadhesieve* nifedipin dengan respon yang diinginkan. Berdasarkan program *Design Expert* rentang konsentrasi natrium bikarbonat antara 20-25%, rentang *Carbopol* 934P antara 11-15%, dipilih satu titik yang menunjukkan formula optimum dengan prediksi hasil secara teoritis. Titik yang terpilih adalah titik dengan konsentrasi natrium bikarbonat 23,31% dan konsentrasi *Carbopol* 934P 15%. Pada titik tersebut diperoleh kekerasan sebesar 4,13 kg/cm², kerapuhan sebesar 0,60 %, *floating lag time* sebesar 5,18 detik, daya *mucoadhesieve* 0,0751 N, dan kadar disolusi (C₃₆₀) sebesar 59,59%.

Berdasarkan Tabel 5 hasil percobaan masing-masing parameter uji bila dibandingkan dengan hasil teoritis untuk validasi persamaan *Factorial design* pada formula tersebut menunjukkan hasil yang berbeda tidak signifikan, dilihat dari nilai signifikansi hasil teoritis dengan hasil percobaan > 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa persamaan dari masing-masing parameter adalah valid

Tabel 5. Hasil Uji t teoritis dan percobaan

Parameter Uji	Hasil percobaan	Hasil teoritis	Signifikasi	Kesimpulan
Kekerasan (Kg/cm ²)	4,30	4,13	0,069	tidak signifikan
Kerapuhan (%)	0,58	0,60	0,270	Tidak signifikan
<i>Floating lag time</i> (detik)	4,90	5,18	0,208	tidak signifikan
Disolusi (C ₃₆₀) (%)	59,47	59,59	0,760	tidak signifikan
Daya <i>mucoadhesieve</i> (N)	0,0768	0,0751	0,117	tidak signifikan

D. Simpulan

Komponen natrium bikarbonat dan *Carbopol* 934P serta interaksi keduanya mempengaruhi kekerasan, kerapuhan, daya *mucoadhesieve*, *floating lag time*, dan disolusi (C₃₆₀). Formula optimum dengan komposisi natrium bikarbonat 23,31% dan *Carbopol* 934P 15% menghasilkan respon kekerasan sebesar 4,30 Kg/cm²; kerapuhan 0,58%; *floating lag time* 4,9 detik; daya *mucoadhesieve* 0,0768 N; dan kadar terdisolusi (C₃₆₀) sebesar 59,47%

Pustaka

- [1]. Moffat, C.A, Osselton, M.D, Widdop, W. (2005). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Pharmaceutical Press 2005.
- [2]. Mallick, S, Gupta, B.K, and Ghosal, S.K. (2000). Assesment of Bioavailability of Experimental Controlled Release Microcapsule of Nifedipine. *Biopharmacy*. 57 (3), 175-180.
- [3]. Guo, Y, Dai, J, Qian, G, Guo, N, Maa, Z, Guo, X.J. (2007). Determination of Nifedipine in Human Plasma and Its Use in Bioequivalence Study. *International Journal of Pharmaceutics*. 341, 91- 96.
- [4]. Borase, C.B. (2012). Floating Systems for Oral Controlled Release Drug Delivery. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 4(2), 1-13.
- [5]. Rao, V.S, Golla, A, and Padmalatha. (2014). Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of Nifedipine, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3 (12), 975-983.
- [6]. Ikasari, E.D, Fudholi, A, Martono, S, and Marchaban. (2015). A Formula Optimization

- of Nifedipine Tablet Combination with Floating Mucoadhesive System in a Simple Lattice Design. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6 (5), 1837-1844.
- [7]. Varshosaz, J., Dehghan, Z. (2002). Development and Characterization of Buccoadhesive Nifedipine Tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 54, 135-141.
- [8]. Nafady, M, Attallah, K, Sayed, M, and Gouda, A. (2014), Formulation and Evaluation of a Buoyant Ranitidine Hydrochloride System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 24 (2), 4-8.
- [9]. Arora, S., Ali, J., Ahuja, A., Khar, R.K., Baboota, S. (2005). Floating Drug Delivery System A Review. *AAPS Pharm Sci Tech*. 6(3)47, 1-11
- [10]. Shakya, R, Thapa, P, Saha, R.N, (2013). In Vitro and In Vivo Evaluation of Gastroretentive Floating Drug Delivery System of Ofloxacin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* . 8, 191-198
- [11]. Patel, B, Patel, P, Bhosale, A, Hardikar, S, Mutha, S, and Chaulang, G. (2009). Evaluation of Tamarind Seed Polysaccharide (TSP) as a Mucoadhesive and Sustained Release Component of Nifedipine Buccoadhesive Tablet & Comparison with HPMC and Na CMC. *International Journal of PharmTech Research*. 1(3), 403-410.
- [12]. Amit, J.K, Rammulrajsinh, R, Sonali, D, Kinal, P, and Pradeep, A. (2011). Hydrodynamically Balanced Systems (HBS): Innovative Approach of Gastroretention: A Review. *International Journal of PharmTech Research*, 3(3), 1495-1508.
- [13]. Srinarong, P., Kouwen, S., Visser, M.R., Hinrichs, W.L.L.J., Frijlink, H.W. (2009). Effect of Drug-Carrier Interaction on The Dissolution Behavior of Solid Dispersion Tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*, 1-9
- [14]. Nokhodchi, A, Raja, S, Patel, P, and Addo, K.A. (2012). The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts*. 2 (4), 175-187.
- [15]. Sreekanth, S.K., Palanichamy, S., Sekharan, T.R., Thirupathi, A,T. (2010). Formulation and Evaluation Studies of Floating Matrix Tablets of Nifedipine. *International Journal of Pharm and Bio Sciences*. 6 (2), 1-10
- [16] Departemen Kesehatan RI.(1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV.
- [17]. Chatap, V.K, Patil, P.L, Patil, S.D. (2014). In-Vitro, Ex-Vivo Characterization of Furosemide Bounded Pharmacosomes for Improvement of Solubility and Permeability. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*. 2(5), 67-76.
- [18]. Gohel, M.C., Mehta, P.R., Dave, R.K., Bariya, N.H. (2004). A More Relevant Dissolution Method For Evaluation of Floating Drug Delivery System. *Dissolution Technologies*. 11(4), 22-26.
- [19]. Lokhandwala, H, Deshpande, A, and Deshpande, S. (2013). Kinetic Modelling and Dissolution Profiles Comparison: An Overview. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 4 (1), 728-737.
- [20]. Cheng, C, Wuc, P.C, Lee, H.Y, Hsu K.Y. (2013). Development and Validation of an In vitro-In vivo Correlation (IVIVC) Model for Propranolol Hydrochloride Extended-release Matrix Formulations. *Journal of Food and Drug Analysis*. XXX, 1-7.