

Kajian Mutu Produk Tablet Metformin Hidroklorida *Extended-Release* yang Dipasarkan di Indonesia

Yuni Anggraeni^{1*}, Umniyaty Mufidah¹, Umar Mansur¹

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Indonesia

*Corresponding author: yuni.anggraeni@uinjkt.ac.id

Received: 11 February 2022; Accepted: 23 February 2022

Abstract: Some metformin hydrochloride extended-release (MetHCl-XR) tablet products have been marketed in Indonesia with varying prices. In general, price is considered to indicate the quality of a product. This research was conducted to review the products quality, especially the dissolution rate of the products, and to find out if the price is an indicator of the product quality. Three brands of MetHCl 500 mg XR tablets were randomly selected, namely Tablet A, B, and C which the price of Tablet B > A > C, then the Tablets were characterized. The results showed that Tablet A, B, and C contain MetHCl with an average of 100.61%, 98.72%, and 101.15% respectively, and met the uniformity of dosage unit requirement. Tablet A met the requirements of dissolution tests 1, 2, 3, and 4, while Tablet B and C met the requirements of dissolution tests 1 and 3. The cumulative percentage of MetHCl release at the 10th hour of Tablet A, B, and C were 94.18%, 97.24%, and 94.59% respectively with the release kinetics of Tablet A and B following Higuchi model, whereas Tablet C following a first-order. Drug release of all tablets occurred in non-Fick diffusion. In conclusion, the three tablets met the standards required by USP 43 and the price is not an indicator of MetHCl-XR tablet products quality.

Keywords: Extended-release tablet, dissolution test, metformin hydrochloride, release kinetic, quality

Abstrak: Tablet metformin hidroklorida *extended-release* (MetHCl-XR) beredar di Indonesia dengan harga yang bervariasi. Secara umum, harga dianggap menunjukkan mutu suatu produk. Pada penelitian ini dilakukan kajian mutu produk tablet MetHCl-XR, terutama dilihat dari profil disolusinya dan dilihat juga apakah harga menjadi indikator mutu produk tersebut. Tiga merek tablet MetHCl-XR dipilih secara acak yang diberi nama Tablet A, B, dan C dengan urutan harga Tablet B>A>C, kemudian tablet-tablet tersebut dikarakterisasi. Hasilnya menunjukkan bahwa Tablet A, B, dan C mengandung MetHCl rata-rata berturut-turut 100,61%; 98,72%; dan 101,15%, serta memenuhi syarat keseragaman sediaan. Tablet A memenuhi syarat uji disolusi 1, 2, 3, dan 4, sedangkan Tablet B dan C memenuhi syarat uji disolusi 1 dan 3. Porsen kumulatif MetHCl yang terdisolusi Tablet A, B, dan C pada jam ke-10 berturut-turut adalah 94,18%; 97,24%; dan 94,59% dengan kinetika pelepasan Tablet A dan B mengikuti model Higuchi, sedangkan Tablet C mengikuti orde pertama. Pelepasan obat dari ketiga tablet terjadi secara difusi non-Fick. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ketiga tablet memenuhi syarat baku USP 43 serta harga tidak menjadi indikator mutu produk tablet MetHCl-XR.

Kata Kunci: Kinetika pelepasan, metformin hidroklorida, mutu, tablet *extended-release*, uji disolusi

DOI: 10.15408/pbsj.v3i2.24755

1. PENDAHULUAN

Metformin hidroklorida (MetHCl) merupakan golongan biguanid yang paling populer sebagai obat oral penurun kadar glukosa dan dipertimbangkan sebagai terapi awal yang optimal untuk pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dosis antara 500 – 2500 mg (Sanchez-Rangel and Inzucchi, 2017). MetHCl selain dalam bentuk sediaan tablet konvensional, kini telah banyak diformulasikan ke dalam bentuk tablet *extended-release* untuk

mengantisipasi beberapa kekurangan MetHCl di antaranya adanya efek samping gastrointestinal, waktu paruh yang pendek sehingga frekwensi penggunaannya menjadi lebih sering, serta bioavailabilitas yang rendah (Wadher, Umekar and Kakde, 2011). Sediaan tablet *extended-release* melepaskan obat secara perlahan dalam waktu yang lebih panjang sehingga durasi kerja menjadi lebih lama, meningkatkan kepatuhan pasien (Wadher, Umekar and Kakde, 2011), serta dapat mencegah

fluktuasi kadar obat dalam darah.

Yang menjadi point penting dari sediaan *extended-release* adalah laju pelepasan obat atau laju disolusinya. Hal ini yang membedakan sediaan tablet *extended-release* dari tablet konvensional. Tablet metformin hidroklorida *extended-release* (MetHCl-XR) harus memenuhi syarat uji disolusi yang dipersyaratkan oleh farmakope untuk menjamin mutu sediaan tersebut di samping syarat lainnya yang ditetapkan untuk sediaan tablet pada umumnya seperti kadar dan keseragaman sediaan.

Di pasaran Indonesia tersedia beberapa merek sediaan tablet MetHCl-XR dengan beberapa kekuatan sediaan yaitu 500 mg, 750 mg, dan 1000 mg. Yang paling banyak tersedia di pasaran adalah kekuatan sediaan 500 mg. Harga tablet MetHCl-XR pun bervariasi. Sebagian orang masih beranggapan bahwa harga akan menentukan kualitas produk. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengkaji kualitas tablet MetHCl-XR 500 mg yang beredar di pasaran Indonesia terutama ditinjau dari parameter laju disolusi obat sekaligus melihat apakah harga menjadi indikator mutu produk tersebut.

2. BAHAN DAN METODE

Baku MetHCl diperoleh dari PT. Indofarma, Indonesia; tiga merek tablet MetHCl-XR 500 mg dengan tahun produksi yang sama diperoleh dari Apotek yang sama di Bekasi, Indonesia. Selanjutnya disebut Tablet A, B, dan C dengan harga Tablet B > A > C. Kalium dihidrogen fosfat dan natrium hidroksida diperoleh dari PT. Merck, Indonesia.

2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum MetHCl

Panjang gelombang MetHCl ditentukan pada dua jenis pelarut yaitu dapar fosfat pH 6,8 dan aquadest. Larutan baku MetHCl dibuat dengan konsentrasi 10

ppm dalam aquadest dan 20 ppm dalam dapar fosfat. Larutan baku dipindai dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 400-200 nm (Dange *et al.*, 2017 dengan sedikit modifikasi). Diperoleh panjang gelombang maksimum serapan dalam aquadest 232,2 nm dan dalam dapar fosfat 232,4 nm

2.2 Pembuatan Kurva Baku

Dibuat seri konsentrasi larutan baku MetHCl dalam aquadest dan dapar fosfat pH 6,8. Masing-masing larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis (Hitachi, Japan) pada panjang gelombang maksimumnya. Kurva baku dibuat dengan memplot konsentrasi terhadap serapan, kemudian ditentukan persamaan kurva baku dan linieritasnya (Dange *et al.*, 2017 dengan sedikit modifikasi).

2.3 Penetapan Kadar MetHCl dalam Tablet

Penetapan kadar MetHCl mengacu pada Farmakope Indonesia VI (2020) dengan sedikit modifikasi. Sebanyak 20 Tablet A, B, dan C masing-masing ditimbang dan digerus halus. Sampel ditimbang lagi setara 100 mg MetHCl kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan aquadest hingga garis batas. Larutan dikocok selama 15 menit, kemudian disaring. Filtrat yang diperoleh diencerkan 100 kali dengan aquadest dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 232,2 nm (Farmakope Indonesia VI, 2020 dengan sedikit modifikasi). Secara teoritis konsentrasi larutan sampel adalah 10 ppm. Pengukuran diulang tiga kali. Absorbansi yang diperoleh dimasukkan ke dalam kurva baku dan dihitung konsentrasi larutan. Kadar obat dihitung dengan persamaan:

$$\text{Kadar MetHCl (\%)} = \frac{C_{\text{sampel}}}{C_{\text{teoritis}}} \times 100 \quad (1)$$

Di mana C_{teoritis} adalah konsentrasi yang diperoleh dari hasil perhitungan yaitu 10 ppm; C_{sampel} adalah konsentrasi sampel yang diperoleh dari pengukuran.

Syarat tablet MethCl-XR menurut USP yaitu tablet MethCl-XR mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (*The United States Pharmacopeia* 43rd edn, 2020a).

2.4 Uji Keseragaman Sediaan

Tablet A, B, dan C masing-masing diambil sebanyak 10 tablet dan ditentukan kadar obatnya satu per satu sesuai dengan metode penetapan kadar MethCl. Nilai penerimaan dihitung dengan rumus: $NP = ks$ (2)

Di mana NP adalah nilai penerimaan; k adalah konstanta penerimaan (2,4); s adalah simpangan baku kadar obat sampel. Syarat keseragaman kandungan terpenuhi jika nilai penerimaan dari 10 tablet pertama lebih kecil atau sama dengan L1% (15,0) (*The United States Pharmacopeia* 43rd edn, 2020b).

2.5 Uji Disolusi

Uji disolusi tablet mengacu pada *The United States Pharmacopeia*. 43rd edn (2020a) metode uji 1, 2, 3, 4 karena monografi tablet MethCl-XR belum tersedia di Farmakope Indonesia. Sebanyak 6 tablet masing-masing tablet A, B, dan C diuji disolusi dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (tipe dayung) (Erweka, German), 1000 mL medium dapar fosfat pH 6,8 dengan temperature $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, kecepatan 100 rpm. Sampel sebanyak 3 mL diambil pada menit ke-15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, dan 600 kemudian digantikan dengan 3 mL medium yang baru. Larutan sampel disaring dengan menggunakan penyaring membran $0,45 \mu\text{m}$ kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang

232,4 nm dan dihitung konsentrasi larutan dengan menggunakan kurva baku. Kadar kumulatif obat yang terdisolusi dihitung dan dibuat kurva serta dianalisa secara statistik dengan anova satu arah. Selanjutnya kinetika pelepasan obatnya dianalisa dengan menggunakan persamaan orde nol ($M_t = k.t$), orde satu ($\log(100 - M_t) = \log 100 - k_1.t/2.303$), persamaan Higuchi ($M_t = k.t^{1/2}$), dan persamaan Korsmayer-Peppas ($\log(M_t/M_\infty) = \log k_{kp} + n \log t$), di mana M_t or M_t/M_∞ adalah persen obat yang terlepas, t adalah waktu, dan k adalah konstanta laju pelepasan (Paarakh *et al.*, 2018 dengan sedikit modifikasi).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Produk MethCl-XR 500 mg yang teridentifikasi di PIONAS BPOM ada 7 produk, sedangkan di situs belanja *online* ditemukan 11 produk. Namun, tidak semua produk dijadikan sampel dalam penelitian ini karena produk yang dipilih ditetapkan melalui kriteria yaitu harus memiliki tahun produksi yang sama dan diperoleh dari apotek yang sama untuk menghindari pengaruh penyimpanan terhadap mutu produk yang digunakan. Berdasarkan kriteria tersebut maka diperoleh 3 produk tablet MethCl-XR 500 mg dari apotek di wilayah Bekasi, Jawa Barat, Indonesia, walaupun jumlah ini tentunya tidak dapat mewakili seluruh produk tablet MethCl-XR 500 mg yang beredar di Indonesia.

Larutan baku MethCl memiliki panjang gelombang serapan maksimum dalam aquadest dan dalam dapar fosfat pH 6,8 berturut-turut 232,2 dan 232,4 nm. Nilai ini tidak berbeda jauh dengan data Farmakope Indonesia VI, (2020) yaitu 232 nm dalam pelarut aquadest.

Kurva baku MethCl dalam aquadest yang diperoleh menunjukkan nilai koefisien korelasi (r) sebesar

0,9997 yang berarti linear dan dapat digunakan untuk analisa kadar obat selanjutnya. Begitu pun kurva baku dalam dapar fosfat pH 6,8 juga menunjukkan linieritas yang sangat baik dengan nilai r sebesar 0,9998. Persamaan regresi linear yang diperoleh dalam pelarut air adalah $y = 0,0739 x + 0,0118$, sedangkan dalam pelarut dapar fosfat $y = 0,0737x + 0,0037$. Beberapa peneliti menyatakan bahwa nilai r yang mendekati 1 merupakan bukti yang cukup untuk menyatakan kurva baku linier. Walaupun penelitian yang berkembang lebih lanjut menyatakan bahwa dengan nilai r saja belum cukup untuk menyatakan kurva baku linier, tetapi perlu dianalisa lebih lanjut dengan statistik (Moosavi and Ghassabian, 2018).

Penetapan kadar merupakan salah satu syarat mutu yang ditetapkan oleh farmakope. Metode penetapan kadar yang digunakan merujuk ke penetapan kadar tablet metformin hidroklorida yang tercantum di *Farmakope Indonesia VI (2020)* yaitu menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Hasil penetapan kadar MetHCl dari tablet A, B, dan C tertera pada Tabel 1.

Hasil penetapan kadar menunjukkan bahwa tablet A, B, dan C memenuhi persyaratan yang tercantum dalam *The United States Pharmacopeia*. 43rd edn (2020a) untuk tablet MetHCl-XR yaitu tablet MetHCl-XR mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel 1. Kadar MetHCl Tablet A, B, dan C

Tablet	Kadar (%) [*]
A	104,63 ± 1,65
B	99,98 ± 1,36
C	101,15 ± 1,43

*rata-rata ± SB dari 3 data

Keseragaman sediaan juga merupakan salah satu syarat mutu sediaan tablet MetHCl-XR. Menurut *Farmakope Indonesia VI, (2020)* atau *The United States Pharmacopeia*. 43rd edn (2020b), suatu

sediaan dikatakan seragam jika dari 10 sampel tablet yang dihitung kadarnya menghasilkan nilai penerimaan (NP) kurang dari sama dengan L1% yaitu 15. Dari hasil pengujian diperoleh hasil tablet A, B, dan C memiliki NP kurang dari 15 seperti yang tercantum pada Tabel 2. Dengan demikian semua tablet memenuhi syarat keseragaman sediaan. Berdasarkan nilai NP, sediaan yang keseragamannya paling baik adalah tablet C disusul oleh tablet B dan A.

Tabel 2. Keseragaman Sediaan Tablet A, B, dan C

No.	Kadar (%)		
	Tablet A	Tablet B	Tablet C
1	103,27	97,32	101,44
2	102,46	97,19	100,46
3	100,03	100,70	100,60
4	86,36	93,67	102,01
5	101,65	97,05	100,38
6	97,59	100,84	100,98
7	99,89	102,33	101,55
8	104,76	101,11	101,05
9	105,03	100,03	101,68
10	105,03	96,91	101,39
SB* (s)	5,59	2,68	0,55
k**	2,40	2,40	2,40
NP*** (k.s)	13,41	6,44	1,32

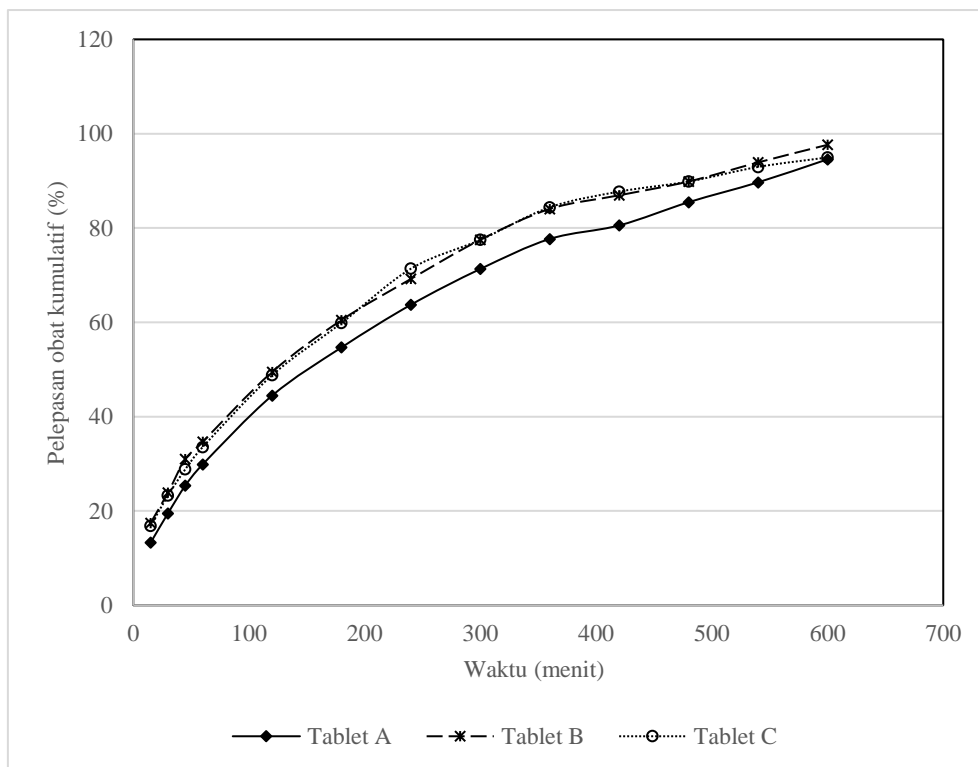
*SB = simpangan baku; **k = konstanta penerimaan;
***NP = nilai penerimaan.

Tablet A, B, dan C yang sudah memenuhi syarat kadar dan keseragaman sediaan kemudian dilakukan uji disolusi. Dalam *The United States Pharmacopeia* 43rd edn, (2020a) ada 16 metode uji disolusi untuk tablet MetHCl-XR, tetapi yang digunakan pada penelitian ini hanya 4 metode yaitu uji 1 – 4 di mana perbedaannya hanya pada tabel penerimaannya. Sediaan cukup memenuhi syarat dari salah satu uji dari ke 16 uji tersebut agar dapat dikatakan lulus uji disolusi (*The United States Pharmacopeia*. 43rd edn, 2020a).

Kurva hasil uji disolusi tablet A, B, dan C dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil menunjukkan tablet B dan C memiliki profil disolusi yang hampir sama, sedangkan tablet A sedikit lebih lambat pelepasannya di awal. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tablet B dan C tidak berbeda signifikan ($p \geq 0,05$) di mayoritas waktu pengujian, sedangkan tablet A berbeda signifikan dengan tablet B dan C ($p \leq 0,05$).

Hasil uji disolusi ketiga merk obat menunjukkan adanya pelepasan MetHCl yang tinggi pada satu jam pertama sehingga ketika obat dikonsumsi dapat segera memberikan efek yang diharapkan dan diikuti oleh pelepasan yang perlahan-lahan untuk menunjang ketersediaan MetHCl dalam darah.

Kriteria keberterimaan hasil uji disolusi baik menurut *Farmakope Indonesia VI (2020)* ataupun *The United States Pharmacopeia 43rd edn (2020b)* untuk tablet lepas lambat yaitu dari keenam tablet uji tidak satu nilai pun diluar rentang keberterimaan yang dinyatakan dan tidak satupun nilai yang kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu penetapan akhir. Pada Tabel 3, 4, dan 5 dapat dilihat bahwa tablet A lulus uji disolusi untuk uji 1 – 4. Tablet B dan C masing-masing ada satu tablet yang tidak memenuhi syarat penerimaan uji 2 dan 4 pada pengujian tahap L1. Walaupun demikian uji disolusi 2 dan 4 tidak dilanjutkan ke tahap L2 untuk tablet B dan C karena sudah memenuhi syarat penerimaan uji 1 dan 3. Pada jam ke-6 jumlah obat yang terlepas dari tablet B dan C sedikit terlalu tinggi dari yang dipersyaratkan.



Gambar 1. Profil Disolusi Tablet A, B dan C

Tabel 3. Data Disolusi Tablet A

Waktu (jam)	Pelepasan obat kumulatif (%)									
	Syarat uji disolusi				Sampel tablet ke-					
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6
1	20-40	20-40	20-40	20-40	28,8	30,6	29,3	30,1	29,5	31,0
2		35-55	35-55		42,8	44,0	42,4	43,7	47,7	46,3
3	45-65			45-65	52,1	53,5	54,6	55,0	56,5	56,5
5			60-80		68,6	71,5	73,2	70,3	72,7	71,6
6		65-85		65-85	74,5	78,9	79,4	77,3	78,4	77,7
10	TKD 85	TKD 85		TKD 85	92,5	95,6	92,8	93,8	98,5	94,2
12			TKD 85							

TKD = tidak kurang dari

Tabel 4. Data Disolusi Tablet B

Waktu (jam)	Pelepasan obat kumulatif (%)									
	Syarat uji disolusi				Sampel tablet ke-					
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6
1	20-40	20-40	20-40	20-40	34,6	34,7	35,9	33,4	35,3	34,2
2		35-55	35-55		50,2	48,9	49,5	49,3	49,1	49,9
3	45-65			45-65	60,2	61,0	58,5	62,8	59,3	61,2
5			60-80		77,1	79,5	78,2	75,4	77,4	77,4
6		65-85		65-85	86,2*	83,8	83,4	82,4	84,6	84,0
10	TKD 85	TKD 85		TKD 85	95,0	97,2	100,3	95,4	99,8	98,2
12			TKD 85							

*Tidak memenuhi syarat penerimaan hasil disolusi; TKD = tidak kurang dari

Tabel 5. Data Disolusi Tablet C

Waktu (jam)	Pelepasan obat kumulatif (%)									
	Syarat uji disolusi				Sampel tablet ke-					
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6
1	20-40	20-40	20-40	20-40	34,2	35,0	34,2	33,9	33,8	30,2
2		35-55	35-55		51,9	50,7	49,0	48,2	48,8	44,0
3	45-65			45-65	61,6	60,0	59,2	59,7	61,4	57,4
5			60-80		79,5	76,7	77,7	77,7	77,0	76,5
6		65-85		65-85	84,7	84,8	86,6*	83,1	84,6	82,6
10	TKD 85	TKD 85		TKD 85	95,7	95,0	94,4	94,5	95,1	95,0
12			TKD 85							

*Tidak memenuhi syarat penerimaan hasil disolusi; TKD = tidak kurang dari

Tabel 6. Kinetika Pelepasan Tablet A, B, dan C

Model kinetika	Tablet A		Tablet B		Tablet C	
	r ²	k	r ²	k	r ²	k
Orde nol	0,9394	0,1345	0,9249	0,1337	0,9103	0,1338
Orde satu	0,9792	0,0018	0,9650	0,0023	0,9985	0,0020
Higuchi	0,9952	3,9835	0,9902	3,9791	0,9835	4,0016
Korsmayer-Peppas	0,9993	2,8067	0,9972	4,4180	0,9992	4,0935

Untuk menggambarkan kinetika pelepasan obat dari tablet, data pelepasan dianalisis berdasarkan persamaan kinetika yang berbeda. Data dianalisis dengan metode koefisien regresi (Lisik and Musiał, 2019) dan nilai koefisien determinan (r^2) semua tablet ditunjukkan pada Tabel 6. Pada analisis nilai koefisien regresi semua tablet, ditemukan bahwa kinetika pelepasan obat tablet A dan B menunjukkan model Higuchi, sedangkan tablet C mengikuti kinetika orde pertama karena data yang diplot pada kurva orde pertama menunjukkan linearitas tertinggi. Pada model Higuchi, jumlah kumulatif obat yang dilepaskan sebanding dengan akar waktu sedangkan pada orde pertama laju pelepasan obat bergantung pada konsentrasi obat yang tersisa. Pada intinya semakin lama laju pelepasannya semakin menurun (Paarakh *et al.*, 2018).

Untuk mengkonfirmasi mekanisme difusi, data pelepasan obat 60% dimasukkan ke dalam persamaan Korsmeyer-Peppas (Lisik and Musiał, 2019). Tablet menunjukkan linearitas yang baik ($r^2 = 0,9972$ sampai 0,9993) dengan kemiringan (n) untuk Tablet A, B, dan C berturut-turut adalah 0,5750, 0,5048, dan 0,5157. Nilai n dari semua tablet berada di antara 0,45-0,89, yang tampaknya menunjukkan penggabungan mekanisme difusi dan erosi—disebut difusi anomali atau difusi non-Fickian (Lisik and Musiał, 2019).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa walaupun harga tablet B lebih mahal dari tablet A dan C, tetapi ketiganya sama-sama memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan. Hasil uji disolusinya memenuhi salah satu metode uji disolusi yang ditetapkan USP 43. Bahkan tablet C yang harganya paling murah menunjukkan kandungan obat yang paling seragam dengan profil disolusi yang tidak berbeda bermakna dengan tablet B, serta tablet A paling banyak memenuhi persyaratan uji disolusi.

4. KESIMPULAN

Tablet A, B, and C memenuhi syarat sediaan tablet MetHCl-XR yang dipersyaratkan oleh USP 43 dan harga tidak menjadi indikator mutu produk tablet MetHCl-XR.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada PT. Indofarma, Tbk. Indonesia yang telah bersedia membantu menyediakan baku MetHCl. Terima kasih pula kepada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah Jakarta yang telah menyediakan sarana dan prasarana untuk menyelenggarakan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

Dange, Y.D. *et al.* (2017) "Development and Validation of UV-Spectrophotometric Method for Estimation of Metformin in Bulk and Tablet Dosage Form," *Indian Journal of Pharmaceutical Education*

and Research, 51(4s), pp. s754–s760.
doi:10.5530/ijper.51.4s.109.

Farmakope Indonesia VI (2020). Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Lisik, A. and Musiał, W. (2019) “Conductometric Evaluation of the Release Kinetics of Active Substances from Pharmaceutical Preparations Containing Iron Ions,” *Materials*, 12(5), p. 730. doi:10.3390/ma12050730.

Moosavi, S.M. and Ghassabian, S. (2018) “Linearity of Calibration Curves for Analytical Methods: A Review of Criteria for Assessment of Method Reliability,” in *Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches*. InTech. doi:10.5772/intechopen.72932.

Paarakh, M.P. *et al.* (2018) “Release Kinetics - Concepts and Applications,” *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 8.

Sanchez-Rangel, E. and Inzucchi, S.E. (2017) “Metformin: clinical use in type 2 diabetes,” *Diabetologia*, 60(9), pp. 1586–1593. doi:10.1007/s00125-017-4336-x.

The United States Pharmacopeia. 43rd edn (2020a). Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.

The United States Pharmacopeia. 43rd edn (2020b). Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.

Wadher, K., Umekar, M. and Kakde, R. (2011) “Formulation and evaluation of a sustained-release tablets of metformin hydrochloride using hydrophilic synthetic and hydrophobic natural polymers,” *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(2), p. 208. doi:10.4103/0250-474X.91579.