

REVIEW: PENGARUH MEDIUM DISOLUSI DAN UPAYA PENINGKATAN PERMEABILITAS METFORMIN

Ike Susanti

ikesusanti702@gmail.com

Diserahkan 09/02/2019, diterima 17/02/2019

ABSTRAK

Uji disolusi merupakan suatu metode yang digunakan dalam pengembangan formulasi obat baru, memantau kualitas produk obat, menilai dampak potensial dari perubahan pasca-persetujuan pada kasus kinerja produk, memprediksi kinerja *in vivo* dari produk obat. Metformin ini merupakan zat aktif yang termasuk kedalam BCS kelas III, kelarutan tinggi tetapi permeabilitas rendah. Review ini memaparkan mengenai pengaruh medium disolusi dan upaya peningkatan permeabilitas metformin. Medium yang menghasilkan nilai disolusi yang tinggi adalah medium buffer fosfat pH 6,8; buffer pH 7,4; HCl 0,1 N + SLS dan buffer asetat pH 4,2 + SLS. Dalam meningkatkan permeabilitas, β -siklodekstrin, Poloxamer-407, ekstrak gokhru, piperin dapat digunakan dalam formulasi. Sediaan dalam bentuk liposom yang dilapisi GP/CH *microcomplexes* dan teknologi *spray drying* dapat diterapkan.

Kata Kunci : Meformin, uji disolusi, BCS III, permeabilitas

ABSTRACT

Dissolution testing is a method used in the development of new drug formulations, monitoring the quality of drug products, assessing the potential impact of post-approval changes in product performance cases, predicting in vivo performance of drug products. Metformin is an active substance belonging to BCS class III, high solubility but low permeability. This review describes the effect of dissolution medium and efforts to increase metformin permeability. The medium that produces a high dissolution value is a phosphate buffer pH 6.8; buffer pH 7.4; HCl 0.1 N + SLS and acetate buffer pH 4.2 + SLS. In increasing permeability, β -cyclodextrin, Poloxamer-407, extract of gokhru, piperine can be used in formulations. Preparations in the form of liposomes with GP/CH micro-complexes and spray drying technology can be applied.

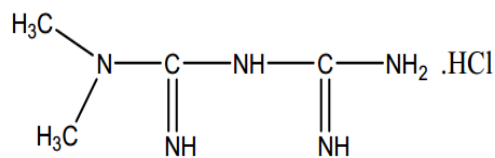
Keywords : Meformin, dissolution test, BCS III, permeability

PENDAHULUAN

Rute oral merupakan salah satu cara administrasi obat ke dalam tubuh yang sering digunakan. Tablet merupakan bentuk sediaan padat oral yang sering diberikan (Amsa *et al*, 2014). Tablet merupakan bentuk sediaan pada yang mengandung zat aktif dengan atau tanpa pengisi. Tablet *immediate release* merupakan salah satu tablet yang dirancang dalam penguraian dan pelepasan obat tanpa

pengontrolan atau dilapisi suatu teknik lainnya (Chaundhari *et al*, 2016). Evaluasi tablet biasanya dilakukan dengan menguji beberapa parameter diantaranya kekerasan, kerapuhan keseragaman kandungan zat aktif desintegrasi dan disolusi (Mitra *et al*, 2014). Uji disolusi merupakan suatu metode yang digunakan dalam pengembangan formulasi obat baru, memantau kualitas produk obat, menilai dampak potensial dari perubahan pasca-persetujuan pada kasus

kinerja produk, memprediksi kinerja *in vivo* dari produk obat (Diaz *et al*, 2015). Uji disolusi adalah marker pengganti untuk uji bioekivalen karena merupakan pendekatan praktis dan ekonomis di negara berkembang dimana teknologi dan sumber daya terbatas untuk penelitian *in vivo*. Dalam studi disolusi, pelepasan bahan aktif farmasi (API) dari produk obat di media disolusi yang sebanding dengan cairan saluran cerna ditentukan. Berdasarkan ini, pelarutan secara *in vitro* mungkin dapat menilai kinerja penyerapan obat *in vivo*. Kecepatan disolusi dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya medium uji disolusi.



Gambar 1. Struktur Kimia Metformin Hidroklorida (Sachan *et al*, 2016)

Metformin hidroklorida memiliki nama kimia *N, N-dimethyl imido dicarbonimidic diamide hydrochloride* (1-1-dimerhybiguanide hydrochloride) yang bekerja untuk menurunkan absorpsi gula di usus, mengurangi produksi gula hati dan meningkatkan sensitivitas insulin. Metformin merupakan *first-line* untuk oral hipoglikemik pada penderita diabetes melitus tipe 2. Metformin merupakan pilihan untuk pasien obesitas. Metformin mengaktivasi adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK), enzim hati yang memegang peranan penting dalam insulin

signaling, keseimbangan energi tubuh dan metabolisme glukosa dan lemak (Mansour dan Isbera, 2016).

Dalam *biopharmaceutical classification system*, metformin merupakan zat yang termasuk kedalam kelas III (kelarutan tinggi, permeabilitas rendah) (Chaundhari *et al*, 2016). Sebagian besar obat-obatan yang tersedia termask dalam kelas III dari sistem klasifikasi biofarmasi (BCS), memiliki potensi terapeutik yang tinggi tetapi tidak dapat secara efektif disampaikan melalui rute oral karena permeasinya yang buruk di epitel gastrointestinal (Kumar dan Bansal, 2014).

Tujuan dari review ini, untuk melihat pengaruh medium uji disolusi dalam kecepatan disolusi serta untuk melihat bagaimana cara meningkatkan permeabilitas dari metformin.

METODE

Literatur yang digunakan sebagai data ilmiah adalah artikel dengan rentang tahun publikasi 2010-2018. Literatur yang digunakan merupakan jurnal internasional. Pencarian literatur dilakukan dengan cara mencari langsung jurnal melalui website pencarian online. Penelusuran dilakukan dengan kata kunci "*Dissolution test*", "*factor effecting dissolution test*", "Metformin", "BCS". "*permeability*" tanpa membatasi index factor jurnal.

HASIL

Tabel 1. Hasil Disolusi Metformin pada berbagai macam pH

	Produk	Rata-Rata % Metformin Hidrokorida yang Larut				Referensi
		15 menit	30 menit	45 menit	60 menit	
Buffer pH 7,4	Tablet <i>Sustained Release</i>	-	28,65	-	33,58	Khan, 2014
Buffer kalium fosfat pH 6,8	FDC	50	94	101	101	Desai <i>et al</i> , 2014
	Dosis tunggal	64	93	99	99	
	Tablet	91,0	92,37	93,03	94,01	Osman <i>et al</i> , 2017
	Tablet	-	96	-	-	Desai <i>et al</i> , 2014b
	Tablet	68,02	85,97	92,12	97, 05	Sachan <i>et al</i> , 2016
	Tablet	56,6	88,6	-	-	Troja, 2016
	Tablet	96,55	102,11	102,85	103,20	Oyetunde <i>et al</i> , 2012
	Tablet <i>Sustained Release</i>	-	8,96	-	16,06	Khan, 2014
Buffer kalium fosfat pH 6,8 + SLS	Tablet	-	98	-	-	Desai <i>et al</i> , 2014b
Buffer natrium asetat pH 4,5	FDC	31	53	68	78	Desai <i>et al</i> , 2014
	Dosis Tunggal	40	59	76	87	
	Tablet	77,38	95,79	97,27	96,81	Oyetunde <i>et al</i> , 2012
	Tablet	-	60	-	-	Desai <i>et al</i> , 2014b
Buffer natrium	Tablet	-	89	-	-	Desai <i>et al</i> , 2014b

	Produk	Rata-Rata % Metformin Hidrokorida yang Larut				Referensi
		15 menit	30 menit	45 menit	60 menit	
asetat pH 4,5 + SLS						
Buffer pH 2,4	Tablet					Khan, 2014
	<i>sustained release</i>	-	8,86	-	13,10	
0,1 N HCl pH 1,2	FDC	28	51	72	88	Desai <i>et al</i> , 2014
	<i>single entity</i>	39	55	68	78	
	Tablet	54,67	86,50	96,96	98,84	Oyetunde <i>et al</i> , 2012
	Tablet	-	61	-	-	Desai <i>et al</i> , 2014b
0,1 N HCL 1,2 + SLS	Tablet		98	-	-	Desai <i>et al</i> , 2014b
	Tablet	73,4	100,6	-	-	Troja, 2016

Tabel 2. Upaya dalam meningkatkan permeabilitas

No	Teknik	Referensi
1	pembentukan solid dispersi menggunakan β -siklodekstrin	Chaudhari <i>et al</i> , 2016 ; Ashok dan Wahid, 2015
2	Penambahan eksipien Poloxamer-407	Chaudhari <i>et al</i> , 2016
3	Pembentukan Liposom / <i>Crosslinked Glycerolphosphate-Chitosan Micro complexation</i>	Manconi <i>et al</i> , 2013
4	Penambahan <i>natural enhancer</i> ekstrak <i>gokhru fruit</i>	Kumar dan Bansal, 2014
5	Penambahan <i>enhancer</i> Piperin Menggunakan teknik <i>Spray drying</i>	Rai <i>et al</i> , 2014 Ashok dan Wahid, 2015

PEMBAHASAN

Pengaruh Medium Disolusi

Disolusi atau “transfer massa” merupakan suatu prosedur yang melibatkan pergerakan partikel dari padatan menjadi larutan dimana partikel masuk kedalam pelarut

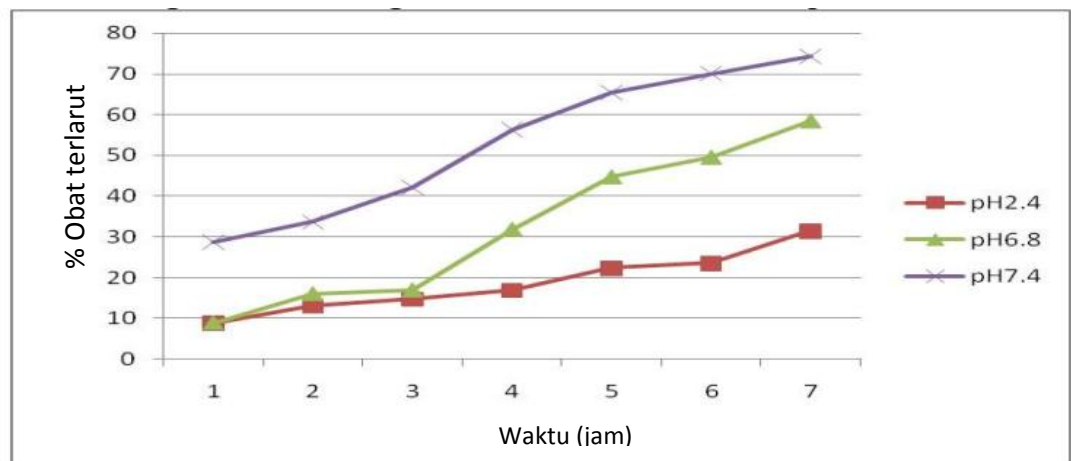
(solven). Disolusi menggambarkan proses kinetik dan laju disolusi menunjukkan jumlah obat yang dilepaskan selama waktu tertentu yang menunjukkan kinerjanya. Penerapan proses disolusi telah berkembang ketika uji disolusi dapat menggantikan uji klinis *in vivo*

untuk beberapa bahan aktif. Namun demikian, fungsi awal disolusi untuk mengkonfirmasi kualitas dan kinerja untuk berbagai macam obat. Uji disolusi ini vitro dijelaskan dalam farmakope sebagai pelepasan obat pada satu atau lebih titik waktu dalam buffer (Stuart *et al*, 2015).

Medium yang digunakan dalam uji disolusi adalah larutan asam klorida 0,1 N (pH 1,2), buffer natrium asetat pH 4,5 dan buffer kalium fosfat pH 6,8. Dalam uji disolusi sediaan metformin, dilakukan dengan menggunakan medium buffer kalium fosfat pH 6,8. Pada penelitian Osman *et al* (2017) mengenai uji

disolusi terbanding, persen kadar metformin yang terlarut dalam waktu 15 menit hingga 1 jam mengalami peningkatan.

Menurut penelitian Desai *et al* (2014a), Uji disolusi dilakukan dalam ketiga medium tersebut. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai kelarutan metformin lebih baik pada medium buffer pH 6,8. Berbeda dengan penelitian Khan (2014), uji disolusi metformin hidroklorida *sustained release* dilakukan pada pH 2,4; 6,8 dan 7,4. Nilai disolusi tertinggi terdapat pada pH 7,4 dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Data Disolusi tablet metformin pada pH yang berbeda (Khan, 2014)

Pada pH *slurry* metformin hidroklorida pada suhu 25°C, terjadi pergeseran dari 1,2 menjadi 4,2 pada 0,1 N HCl dan 4,5 menjadi 5,1 pada pH 4,5 dalam buffer asetat karena *self-bufering* sedangkan pada pH 6,8 tidak terjadi perubahan pH. Pada saat uji disolusi, tidak terjadi pergeseran pH karena konsentrasi metformin hidroklorida yang rendah. Rendahnya disolusi garam hidrokorida pada medium HCl 0,1 N dikarenakan dengan adanya efek *common ion*. Adanya ion klorida dapat

menurunkan laju disolusi pada garam hidroklorida (Desai *et al*, 2014a). Pada pH asam metformin terjadi protonasi sehingga menghasilkan solvasi yang lebih tinggi dan radius termodinamik yang lebih besar, mengakibatkan difusi dan disolusi yang lebih lambat (Desai *et al*, 2014b). Selain dari dua penelitian diatas, Desai *et al* (2014b) menyimpulkan bahwa pada pH 6,8 laju disolusi intrinsik tertinggi dibandingkan pH lainnya dengan laju 31,2 mg/min/cm².

Surfaktan termasuk dalam media disolusi untuk meningkatkan pembasahan obat-obatan yang sulit larut untuk meningkatkan kelarutannya. Ketika partikel hidrofobik bersentuhan dengan medium disolusi, mereka akan membentuk agregat karena tegangan antar muka yang tinggi antara medium dan partikel, menurunkan luas permukaan dan menurunkan kelarutan. Namun, agen pembasahan seperti natrium lauril sulfat (SLS) mengurangi tegangan antar muka dan meningkatkan pembasahan, menyebabkan peningkatan disolusi. Dengan adanya konsentrasi SLS 0,01% dalam medium disolusi 0,1 N HCl pH 1,2 dan buffer asetat pH 4,5 dapat meningkatkan secara signifikan. Kadar metformin yang terlarut dalam waktu 30 menit dalam medium disolusi 0,1 N HCl pH 1,2 dan buffer asetat pH 4,5 secara berturut-turut adalah 61 dan 62%. Sedangkan setelah dilakukan penambahan surfaktan 0,01% kadar disolusi meningkat menjadi 89% untuk kedua metode. Tetapi pada medium buffer fosfat pH 6,8 penambahan SLS tidak berpengaruh (Desai *et al*, 2014b). Pada penelitian Troja (2014), hasil disolusi pada medium 0,1 N HCl dengan penambahan SLS 0,1% memiliki nilai disolusi yang tinggi dibandingkan dengan pada medium buffer fosfat pH 6,8.

Upaya dalam meningkatkan permeabilitas

Metformin merupakan zat yang termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas III (Chaudhari *et al*, 2016). BCS kelas III memiliki permeabilitas yang rendah dan kelarutan yang

tinggi dan fraksi yang terserap kadang-kadang dibatasi oleh permeabilitasnya (Parr *et al*, 2016). Maka dari itu perlu adanya usaha untuk meningkatkan permeabilitas pada mukosa intestinal untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. Upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan permeabilitas metformin yaitu dengan mengubah formulasi dari suatu sediaan.

β -cyclodextrin

Metformin merupakan obat yang termasuk dalam klasifikasi BCS kelas III dengan permeabilitas rendah. Dalam upaya meningkatkan permeabilitas metformin, pembentukan solid dispersi menggunakan β -siklodekstrin. Dalam β -siklodekstrin inklusi kompleks obat dalam larutan hanya bentuk bebas dari obat, yang dalam kesetimbangan, mampu menembus hambatan lipofilik dan dengan demikian memasuki sirkulasi sistematis. *Cyclodextrin* meningkatkan permeabilitas obat mukosa terutama dengan meningkatkan ketersediaan obat bebas di permukaan absorpsi (Chaudhari *et al*, 2016). Dalam Chaudhari *et al* (2016) Permeabilitas metformin meningkat dari $7,3904 \times 10^{-5}$ cm/sec menjadi $15,3598 \times 10^{-5}$ cm/sec dengan formulasi *β -cyclodextrin* dan metformin (1:1).

Dalam penelitian Ashok dan Wahid (2015), siklodekstrin mampu meningkatkan permeabilitas dari suatu sediaan metformin. Metode yang dilakukan dalam formulasi ini yaitu menggunakan teknologi *spray drying* untuk meningkatkan sifat alir dari metformin dalam polimer. Massa siklodekstrin yang ditambahkan dalam formulasi F-4, F-5, F-6 secara berturut-turut adalah 50, 100

dan 150 mg. Permeabilitas tertinggi yaitu pada F-6 dengan massa siklodektrin 150 mg. Jika dibandingkan dengan formulasi tablet menggunakan polimer lain seperti chitosan dan natrium salisilat dengan massa yang sama, permeabilitas metformin menggunakan polimer siklodektrin lebih tinggi dibandingkan dengan polimer lainnya (Ashok dan Wahid, 2015).

Poloxamer-407

Poloxamers adalah kopolimer triblok poli (oksietilena) poli (oxypropylene) yang terdiri dari 70% b/b polyoxyethylene yang merupakan eksipien dengan toksisitas yang rendah. Zat ini digunakan sebagai solubilizers, wetting agent dan *surface adsorption excipient*. Poloxamer 407 berhasil digunakan sebagai pembawa dispersi padat dalam bentuk dispersi matriks yang digunakan sebagai penambah bioavailabilitas. Poloxamer 407 dapat diformulasikan dengan metformin untuk memperbaiki sifat permeabilitas dari metformin. Dengan penambahan polimer poloxamer 407 permeabilitas metformin meningkat dari $7,3904 \times 10^{-5}$ cm/sec menjadi $11,2356 \times 10^{-5}$ cm/sec dengan formulasi Poloxamer-407 dan metformin (1:1) (Chaudhari *et al*, 2016).

Liposom / Crosslinked Glycerolphosphate-Chitosan Micro complexation

Liposom merupakan salah satu bentuk pengembangan sistem pengantaran obat. Liposom tidak stabil pada pH rendah, lipase dan garam empedu, maka dari itu liposom perlu dilindungi oleh sebuah polimer. Polimer

mukoadhesif digunakan untuk melindungi dan menstabilkan liposom dengan cara melapisi (*coating*) (Manconi *et al*, 2010). Salah satu polimes yang digunakan adalah kitosan yang terbukti memiliki sifat mukoadhesif yang baik dalam bentuk terhidrasi. Selain itu, kitosan berhasil digunakan untuk melapisi formulasi liposom (Manca *et al*, 2012). Modifikasi permukaan liposom dengan kitosan terbukti memperpanjang waktu tinggal di saluran pencernaan tikus dibandingkan dengan tidak dilapisi.

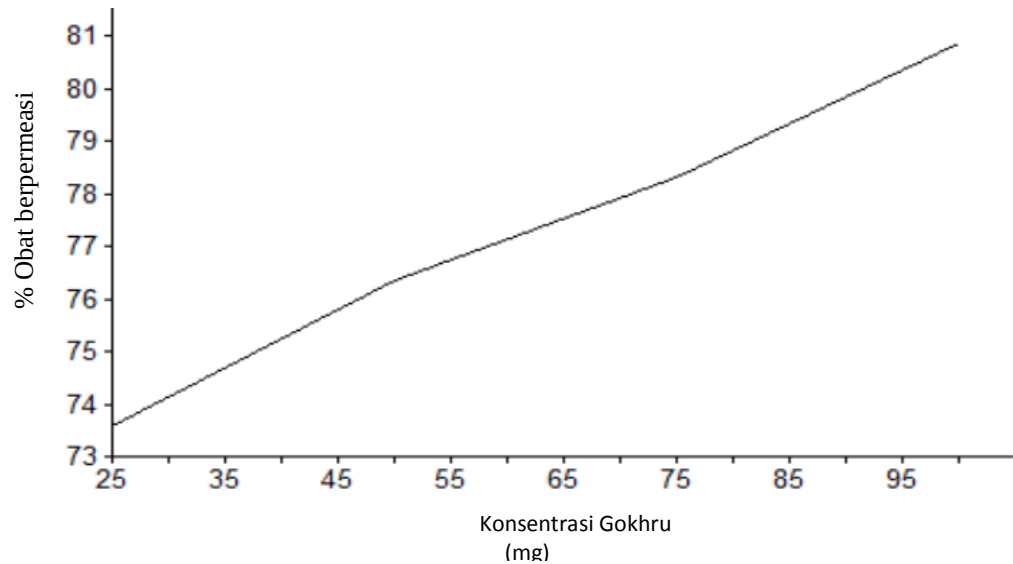
Pada penelitian Manconi *et al* (2013), sediaan metformin dalam bentuk liposom yang dilapisi GP/CH *microcomplexes* menunjukkan %bioavailabilitas yang tinggi dibandingkan dengan larutan oral biasa. Pada larutan oral metformin, %bioavailabilitas sebesar 20% sedangkan sediaan metformin dalam bentuk liposom yang dilapisi GP/CH *microcomplexes* sebesar 38%. Peningkatan ini dapat disebabkan karena sifat mukoadhesif dari kompleks tersebut yang memfasilitasi metformin untuk tetap berada di lokasi penyerapan (Manconi *et al*, 2013).

Natural Enhancer

Saponin merupakan metabolit sekunder dari tumbuhan yang mengandung steroid atau triterpenoid aglikon yang terikat pada satu atau lebih gula. Zat tersebut meningkatkan sifat dari permeabilitas sel membran. Sifat saponin dapat berefek pada integritas membran biologi. Saponin bertindak dengan melarutkan kolesterol. Saponin memiliki utilitas sebagai peningkat absorptivitas usus pada konsentrasi yang rendah dengan mempengaruhi mekanisme

pada permeabilitas pada epitel usus. Salah satu *natural enhancer* yang digunakan dalam meningkatkan absorpsi gastrointestinal metformin adalah ekstrak *gokhru fruit* (*Tribulus terrestris* Linn). Dalam penelitian Kumar dan Bansal (2014), ekstrak *gokhru fruit* memiliki peranan penting dalam formulasi untuk

meningkatkan permeabilitasnya. Dalam penelitiannya, studi permeasi obat dilakukan dengan metode *everted sac* dan digunakan usus ayam sebagai model dalam studi permeabilitas. Permeabilitas metformin meningkat dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak dalam suatu formulasi tablet dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Hubungan % permeabilitas obat dengan konsentrasi ekstrak *gokhru* (Kumar dan Bansal, 2014).

Selain menggunakan ekstrak *gokhru*, *natural enhancer* yang digunakan dalam meningkatkan permeabilitas metformin adalah piperin. Dalam penelitian Rai *et al* (2014), piperin digunakan dalam formulasi sediaan metformin *sustained release*. Dalam formulasi tanpa menggunakan piperin, 50 mg metformin terserap secara akumulatif dalam waktu 2 jam. Pada formulasi yang mengandung piperin 6% (b/b), permeabilitas metformin meningkat sebesar 24,49%.

Spray drying technique

Sprary drying adalah operasi unit dimana aliran cairan (larutan, suspensi atau

emulsi) secara terus menerus dibagi menjadi tetesan yang sangat halus (proses ini dikenal sebagai atomisasi) ke dalam *drying chamber*. Ketika droplet berada dalam *drying chamber*, pelarut akan menguap dan akan membentuk partikel yang kering, yang dipisahkan dari gas pengering menggunakan siklon atau *bag-filter* (Ashok dan Wahid, 2015).

Metformin hasil *spray-dried* akan mengalami penurunan ukuran dan berubah menjadi bentuk hampir bulat. Bentuk bulat dari partikel *spray-dried* menyebabkan nilai kompresibilitas dan laju alir metformin hidroklorida menjadi lebih baik. Penurunan

ukuran partikel dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Instrumen yang dapat digunakan dalam pengukuran ukuran partikel yaitu menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Dalam penelitian Ashok dan Wahid (2015), ukuran partikel obat setelah dilakukan *spray drying* menjadi 5-10 μm .

SIMPULAN

Medium yang memiliki nilai disolusi yang tinggi pada uji disolusi metformin yaitu buffer fosfat pH 6,8 dan buffer pH 7,4 untuk tablet *sustained release*. Selain itu, penambahan SLS pada medium HCl 0,1 N pH 1,2 dan buffer asetat pH 4,2 dapat meningkatkan kadar metformin terlarut dalam uji disolusi. Dalam meningkatkan permeabilitas, β -siklodekstrin, Poloxamer-407, ekstrak ginkgo, piperin dapat ditambahkan dalam formulasi. Sediaan dalam bentuk liposom yang dilapisi GP/CH *microcomplexes* dan teknologi *spray drying* juga dapat digunakan dalam meningkatkan permeabilitas dari metformin.

DAFTAR PUSTAKA

- Amsa. P., S. Tamizharasi., M. Jagadeeswaran., T.Sivakumar. 2014. Preparation and solid state characterization of simvastatin nanosuspensions for enhanced solubility and dissolution. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 6(1).
- Ashok, Karale Amit and A.A Wahid. 2015. Formulation, Development And Absorption Enhancement Of Metformin Hydrochloride By Using Spray Drying Technique. *WJPR*, 4 (6).
- Chaudhari, S.P., Vijaya Dhumal, S. C. Daswadkar and D. S. Shirode. 2016. Study Of Formulation Variables On Bioavailability Of Metformin Hydrochloride. *ejpmr*, 3(11): 484-497
- Desai, Divyakant., Benjamin Wong, Yande Huang., Dan Tang, Jeffrey Hemenway, Srinivasa Paruchuri, Hang Guo¹, Daniel Hsieh, and Peter Timmins. 2014a. Influence of dissolution media pH and USP1 basket speed on erosion and disintegration characteristics of immediate release metformin hydrochloride tablets. *Pharm Dev Technol*. 10.3109/10837450.2014.892132.
- Desai, Divyakant., Benjamin Wong, Yande Huang, Qingmei Ye, Dan Tang, Hang Guo, Ming Huang, Peter Timmin. 2014b. Surfactant-Mediated Dissolution of Metformin Hydrochloride Tablets: Wetting Effects Versus Ion Pairs Diffusivity. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 103:920–92.
- Diaz, Dorys Argelia., S.T. Colgan., C. S. Langer., Nagesh T. Bandi., Michael D. Likar., Leslie Van Alstine. 2015. Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations?. *The AAPS Journal*. DOI: 10.1208/s12248-015-9830-9.
- Khan, Masheer Ahmed. 2014. The Influence Of pH On Drug Release From Metformin HCl Matrices Containing Different Grades Of Hydroxypropyl Methyl Cellulose. *Inter. J. of Pharmacotherapy*. 4(1) : 29-31

- Kumar, Ashwini., Mayank Bansal. 2014. Formulation And Evaluation Of Antidiabetic Tablets: Effect Of Absorption Enhancer. *WJPS*, 3(10).
- Manca, ML., Manconi M, Valenti D, Lai F, Loy G, Matricardi P, Fadda AM. 2012. Liposomes coated with chitosan-xanthan gum (chitosomes) as potential carriers for pulmonary delivery of rifampicin. *J Pharm Sci*. Vol. 101(2):566-75.
- Manconi, M., Mura S, Manca ML, Fadda AM, Dolz M, Hernandez MJ, Casanovas A, Díez-Sales. 2010. Chitosomes as drug delivery systems for C-phycocyanin: preparation and characterization. *Int J Pharm*. Vol. 392(1-2):92-100.
- Manconi M, Nácher A, Merino V, Merino-Sanjuan M, Manca ML, Mura C, Mura S, Fadda AM, Díez-Sales O. 2013. Improving Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of Liposomal Metformin by Glycerolphosphate-Chitosan Microcomplexation. *AAPS PharmSciTech*. Vol. 14(2): 485–496.
- Mansour, Oussama., Mostafa Isbera. 2016. Assessment of physicochemical properties of metformin hydrochloride (850mg) tablets marketed in Syria. *JCPS*, 9 (2).
- Mitra, Ashim K., Deep Kwatra, Aswani Dutt Vadlapudi. 2014. *Drug delivery*. Burlington : Jones Bartlett Learning.
- Paar, Alan., Ismael J. Hidalgo, Chis Bode, William Brown, *et al*. 2016. The Effect of Excipient on the Permeability of BCS Class II Compounds and Implication for Biowaiver. *Pharm Res*. Vol. 33 : 167-176.
- Osman, Zuheir., A. E.Osman, A. M. Abdelghayoum. 2017. Comparative Evaluation Of Physicochemical Properties Of Some Commercially Available Brands Of Metformin Hcl Tablets Marketed In Sudan. *IAJPR*, Vol. 7 (1).
- Oyetunde, Olubukola O., Fola Tayo, Moshood O.A., and Bolajoko A. Aina. 2012. In Vitro Equivalence Studies of Generic Metformin Hydrochloride Tablets and Propranolol Hydrochloride Tablets Under Biowaiver Conditions in Lagos State, Nigeria. *Dissolution Technologies*.
- Rai, Raghvendra., Nikhil Bali, Solanke Amar, Salve Pramod, Wankhede Harshad. 2014. Effect of oral permeation enhancer in intestinal permeability of metformin hydrochloride. *Conference : 2ns Nirma Institute of Pharmacy International Conference*.
- Sachan, Anupam Kr., Vineet Kumar, and Ankita Gupta. 2016. Comparative *in-vitro* evaluation of four different brand of metformin HCl available in Kanpur district, India. *Der Pharmacia Lettre*, Vol. 8 (5) : 419-424.
- Stuart, A. Villarroel., Y. Clement., P. Sealy., R. Löbenberg2., L. Montane-Jaime1., R. G. Maharaj., and A. Maxwell. 2015. Comparing the Dissolution Profiles of Seven Metformin Formulations in Simulated Intestinal Fluid. *Dissolution Technologies*, dx.doi.org/10.14227/DT220115P1.
- Troja, Eva. 2016. Metformin IR tablets : partial in vitro dissolution profiles difference do not preclude in vivo bioequivalence. *International Scientific Journal*.