

ИК-СПЕКТРОСКОПИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С МЕТФОРМИНОМ

С.И. Васильева¹, Ю.Г. Скачкова¹, А.И. Сливкин¹, Н.А. Беланова¹,
А.С. Беленова¹, К.Ш. Уразгалиев²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

²Западно-казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова

Поступила в редакцию 01.02.2024 г.

Аннотация. Одним из наиболее эффективных и активно используемых в контроле качества лекарственных средств является метод спектроскопии в средней инфракрасной (ИК) области, который уже активно применяется для определения фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств (ЛС). ЛС с метформинном широко используются для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа и, в связи с распространением этого социально-значимого заболевания, могут рассматриваться как объект потенциально некачественной продукции.

Цель исследования – изучить возможность применения метода ИК-спектроскопии для оценки потенциально фальсифицированных или недоброкачественных ЛС с метформинном. Объекты исследования – две субстанции метформина от разных производителей; нормируемая примесь метформина N-цианогуанидин; отвечающие требованиям нормативной документации серийно выпускаемые таблетки с дозировкой 500 мг «Форметин», «Метформин», «Глиформин», «Метформин Канон» «Метформин-Рихтер», «Глюкофаж», «Сиофор 500»; серия лекарственного препарата (ЛП) «Сиофор 500» с истекшим сроком годности; серия ЛП «Сиофор 500», хранение которой осуществлялось в условиях, не соответствующих требованиям инструкции по применению. Анализ объектов проводился на ИК-спектрометре с Фурье-преобразованием фирмы Bruker «Vertex-70» методом НПВО в диапазоне волновых числе от 400 до 4000 см⁻¹. Установлена подлинность метформина в субстанциях и ЛП; доказано, что ИК-спектры ЛП аналогичного состава отражают сходство серийных образцов одного производителя и различие в серийных образцах разных производителей. Установлена возможность определения примеси N-цианогуанидин в ЛП метформина в недопустимых количествах. Изучены составы вспомогательных веществ ЛП и их влияние на спектральные характеристики ЛП, а также приведены данные о сравнении ИК-спектров ЛП с действующим, истекшим сроками годности и ЛП, хранившегося в условиях, не соответствующих требованиям инструкции. На основании проведенных исследований показана возможность использования метода ИК-спектроскопии для выявления фальсифицированных и недоброкачественных ЛС.

Ключевые слова: метформин, диабет, идентификация, ИК-спектроскопия, недоброкачественные и фальсифицированные лекарственные средства, N-цианогуанидин.

В настоящее время наблюдается расширенное использование физико-химических методов для анализа ЛС [1-4]. Одним из наиболее эффективных и активно используемых является метод спектроскопии в средней инфракрасной области, для качественного анализа, а также для количественного определения и выявления фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных

препаратов различных фармакологических групп [2, 5, 6].

ЛС, содержащие метформина гидрохлорид, обладают гипогликемическим действием и применяются для лечения одного из распространенных и социально-значимых заболеваний – СД 2-го типа [7, 8]. Метформин является препаратом первой линии для лечения СД [9-13] и представлен на фармацевтическом рынке РФ большим количеством зарегистрированных (76) ЛС и 17

© Васильева С.И., Скачкова Ю.Г., Сливкин А.И., Беланова Н.А., Беленова А.С., Уразгалиев К. Ш., 2024

субстанциями в государственном реестре ЛС [14]. Следовательно, метформин, как препарат выбора для лечения СД 2-го типа, может рассматриваться как объект потенциально фальсифицированной и недоброкачественной продукции.

Цель исследования – изучить возможность применения метода ИК-спектроскопии для оценки потенциально фальсифицированных или недоброкачественных ЛС с метформином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования – две субстанции метформина разных производителей (Сохан Хелскэз Пвт. Лтд, Индия; Шоугуанг Фуканг Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай); нормируемая примесь метформина N-цианогуанидин; отвечающие требованиям нормативной документации серийно выпускаемые таблетки с дозировкой 500 мг «Форметин», «Метформин» (ООО «Атолл», Россия), «Глиформин», «Метформин Канон», «Метформин-Рихтер», «Глюкофаж», «Сиофор 500»; серия ЛП «Сиофор 500» с истекшим сроком годности; серия ЛП «Сиофор 500», хранение которой в течение 3 месяцев осуществлялось в условиях, не соответствующих требованиям инструкции по применению (солнечный свет, температура 50°C). Анализ объектов проведен на ИК-спектрометре с Фурье-преобразованием фирмы Bruker «Vertex-70» методом НПВО в диапазоне волновых чисел от 400 до 4000 см⁻¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подлинность метформина определяли путем сравнения ИК-спектров исследуемых субстанций и ЛП со стандартным спектром метформина гидрохлорида, представленным в действующей нормативной документации (рис. 1). Ниже на рис. 2 показаны полученные нами спектры субстанций метформина гидрохлорида, зарегистрированных на территории РФ на момент проведения эксперимента. На рис. 3 показаны спектры ЛП, содержащих метформина гидрохлорид в качестве действующего вещества. ЛП под торговым названием «Глюкофаж» является оригинальным.

ИК-спектры субстанций и таблеток метформина гидрохлорида наглядно демонстрируют возможность использования метода ИК-спектрометрии для установления подлинности. При достаточно большом содержании действующего вещества в лекарственной форме «таблетки» можно получать ИК-спектры, на которых отчетливо видны практически все полосы поглощения активной субстанции. На рис. 4 приведена структурная формула

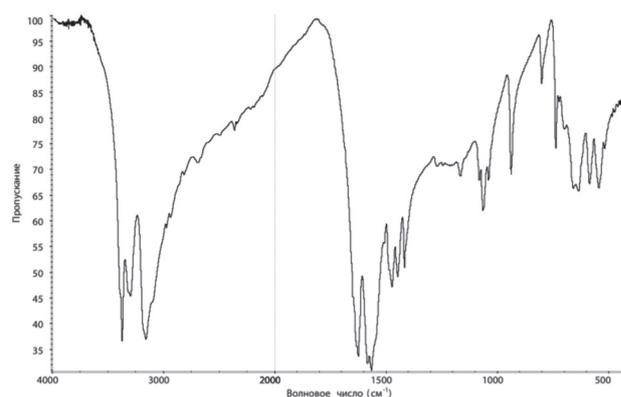


Рис. 1. Эталонный ИК-спектр метформина гидрохлорида, представленный в фармакопее Республики Беларусь [15]

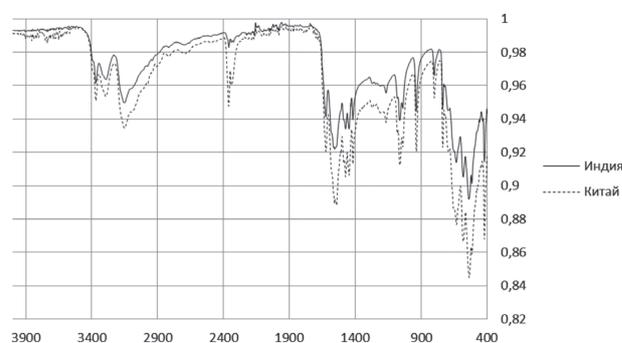


Рис. 2. Метформина гидрохлорид субстанция Сохан Хелскэз Пвт. Лтд, Индия и Шоугуанг Фуканг Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай

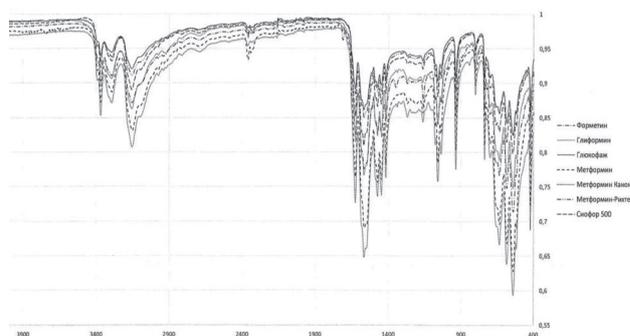


Рис. 3. ИК-спектры ЛП метформина

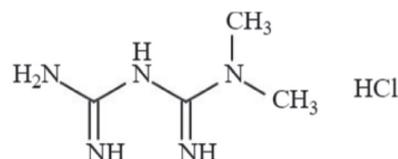


Рис. 4. Структурная формула метформина гидрохлорида ГФ РФ

метформина гидрохлорида. На основании полученных данных показано, что на ИК-спектрах ЛП «Форметин», «Метформин» (ООО «Атолл», Рос-

сия), «Глиформин», «Метформин Канон» «Метформин-Рихтер», «Глюкофаж», «Сиофор 500» присутствуют те же характеристические пики, что и у стандартного вещества (табл. 1), что указывает на подлинность субстанций и ЛП [16-19].

Сопоставление ИК-спектров субстанций Сохан Хелскэз Pvt. Лтд, Индия и Шоугуанг Фуканг Фармасьютикал Ко. Лтд, Китайдруг (рис. 2) показывает небольшие отличия, что может быть обусловлено возможными различиями в технологии получения субстанции («визитная карточка» производителя). Данное обстоятельство будет являться объектом дальнейших исследований для установления возможности идентификации производителя, поскольку субстанции также могут быть потенциально фальсифицированными и недоброкачественными средствами.

На спектрах ЛП (рис. 3) имеется большее количество полос по сравнению со спектром субстанции, что обусловлено наличием вспомогательных веществ в лекарственной форме. Данный факт может служить «визитной карточкой» соответствующего производителя ЛП, что, возможно, позволит выявлять фальсифицированные и недоброкачественные ЛП за счет особенностей ИК-спектров

разных производителей. Дополнительные полосы не искажают полос основного действующего вещества и не мешают его определению. Следует отметить, что такие вспомогательные вещества как, например, тальк (3675 см^{-1}), крахмал (1017 см^{-1}), стеараты ($2916\text{-}2850\text{ см}^{-1}$) имеющие максимумы поглощения в средней ИК-области не проявляются в спектрах из-за малого содержания в таблетке и, соответственно, в образце для анализа.

В настоящей работе был проведен сравнительный анализ ИК-спектров двух действующих серий (на момент проведения эксперимента) ЛП «Глиформин» (рис. 5). Данные рис. 5 свидетельствуют о воспроизводимости производственного процесса ЛП от серии к серии.

Таким образом, сопоставление данных полученных с использованием ИК-спектроскопии демонстрирует сходство между сериями одного производителя (рис. 5) и определенную индивидуальность для ЛП разных производителей (рис. 3, например, в интервале ($1400\text{-}1300\text{ см}^{-1}$ и др.), что позволяет различать их. Следует учитывать, что различия в ИК-спектрах разных производителей ЛП при одинаковом количестве действующего вещества неизбежны. Это обусловлено возмож-

Таблица 1.

Характеристические пики субстанций метформина различных производителей

$\nu, \text{ см}^{-1}$	Колебания	Китай	Индия
3500-3300	Асимметричные валентные -NH_2	3368 3293	3368 3292
3148-3100	Валентные -NH	3148	3150
3000-2900	Валентные $\text{-N}^+\text{H}_3$	2976	2976
2800-2600	Валентные -CH_3	2816 2698	2816 2699
1650-1580	Деформационные асимметричные -NH_2	1623	1623
1556-1539	Валентные C=NH	1558 1542	1557
1550-1485	Симметричные деформационные $\text{-N}^+\text{H}_3$	1512	1512
1473-1448	Деформационные асимметричные -CH_3	1473 1447	1473 1447
1417	Ножничные -CH_3	1418	1418
1269	Маятниковые колебания -CH_3	1271	1271
1213-1161	Деформационные асимметричные -NH_2	1213 1166	1213 1166
1082-1037	Деформационные асимметричные -NH	1080 1062 1039	1080 1062 1040
937	Валентные C-N	937	937
802	Деформационные асимметричные -NH	801	801
734-694	Деформационные плоские -NH_2	736 694	736 696
653-617	Деформационные неплоские -NH	635	634
582-538	Деформационные плоские -NH	580 535	581 538
514	Деформационные C-N	515	515

ными различиями в технологическом процессе ЛП и входящими в состав вспомогательными веществами, их спектральными характеристиками.

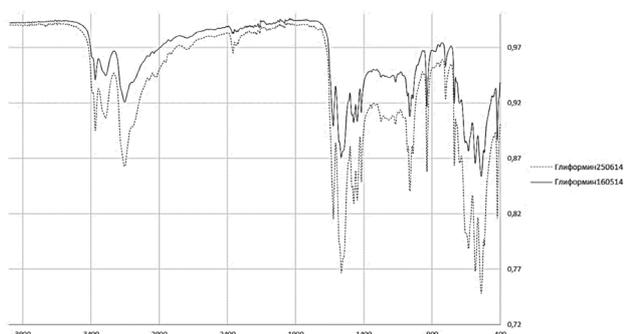


Рис. 5. ИК-спектры двух действующих серий таблеток, покрытых пленочной оболочкой, «Глиформин»

В настоящей работе проводилось изучение спектральных характеристик лекарственных препаратов, содержащих метформин с действующим и истекшим сроками годности, а также ЛП, хранение которых в течение 3 месяцев осуществлялось в условиях, не соответствующих требованиям инструкции по применению (солнечный свет, температура 50°C). В качестве объекта исследования был выбран ЛП «Сиофор 500». На рис. 6 представлены полученные ИК-спектры. Данные рис. 6 демонстрируют отсутствие очевидных различий. Это может быть связано с тем, что производитель устанавливает срок годности с запасом, учитывая стабильность ЛП. На ИК-спектрах ЛП с истекшим сроком годности (рис. 6), примесные соединения, образующиеся в процессе деструкции.

В оценке качества ЛС с метформином особое внимание уделяется родственной примеси N-цианоганидина, содержание которой контролируется в субстанциях и таблетках с нормой не более 0,02 %. [15, 16, 20]. На ИК-спектре данного примесного компонента, было установлено наличие характеристических пиков (табл. 2) (рис. 7). Так на ИК-спектре N-цианоганидина (рис. 8)

присутствуют пики в области 2000-2300 см⁻¹, характерные для валентных колебаний группы -C≡N и отсутствуют на ИК-спектре субстанции Сохан Хелскэа Pvt. Лтд, Индия [17-19].

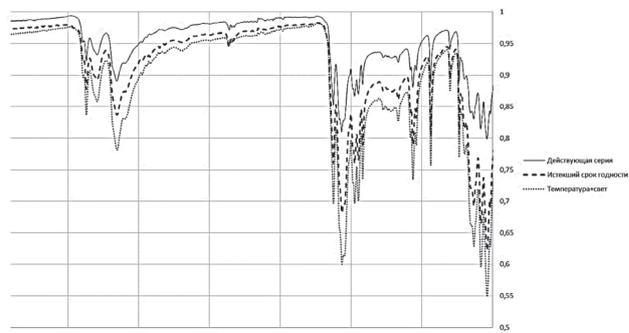


Рис. 6. ИК-спектры ЛП «Сиофор 500» с истекшим сроком годности

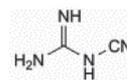


Рис. 7. Структурная формула N-цианоганидина

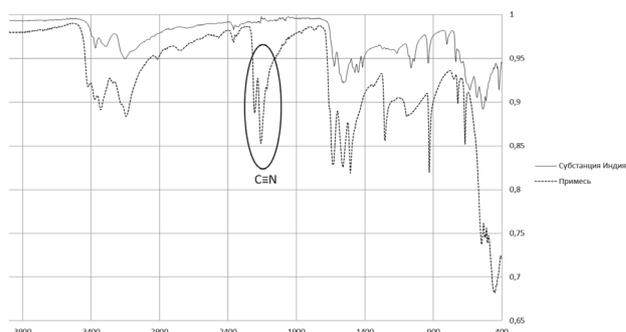


Рис. 8. ИК-спектры субстанции Сохан Хелскэа Pvt. Лтд, Индия и примеси N-цианоганидин

С целью выявления примеси N-цианоганидина в ЛП были проведены эксперименты по выявлению данного компонента с использованием метода добавок. Для этого в субстанцию вводили при-

Таблица 2

Характеристические пики примеси N-цианоганидина

ν , см ⁻¹	Колебания	Примесь
3500-3300	Асимметричные валентные -NH ₂	3420, 3370, 3326, 3141
2300-2000	Валентные -C≡N	2210, 2164
1650-1580	Деформационные асимметричные -NH ₂	1627
1556-1539	Валентные C=N	1564
1550-1485	Деформационные ножничные -NH ₂	1505
1250-1000	Деформационные асимметричные -NH ₂	1254, 1100
926	Валентные C-N	926
734-694	Деформационные плоские -NH ₂	723, 667
582-538	Деформационные неплоские -NH ₂	549
514	Деформационные C-N	515

емлемое количество примеси (не более 0,02%) и количество, превышающее допустимое значение (0,05 %). Аналогичный эксперимент был проведен с ЛП метформина гидрохлорида. В качестве объекта исследования использовали ЛП «Глиформин». Исходя из полученных данных, был сделан вывод, что примесь обнаруживается только в количестве, превышающее допустимое. Пример, полученных зависимостей представлен на рис. 9.

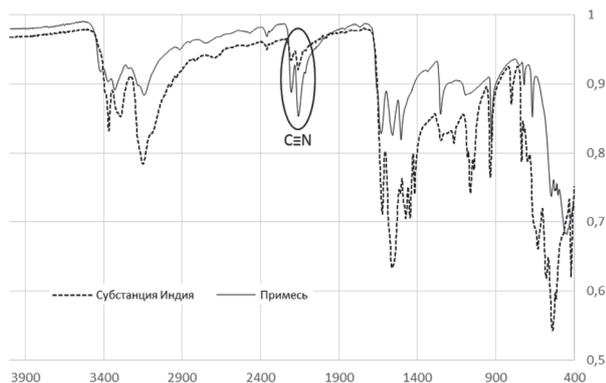


Рис. 9. ИК-спектры субстанции Сохан Хелскэ Пвт. Лтд, Индия и 0,05% примеси N-цианогуанидина

ВЫВОДЫ

1. На основании полученных результатов показана возможность установления подлинности субстанций метформина гидрохлорида и ЛП с метформином в таблетированной лекарственной форме.
2. Показана возможность использования метода ИК-спектроскопии для выявления фальсифицированных препаратов, не содержащих действующего вещества, указанного на упаковке.
3. Установлено, что ИК-спектры поглощения наглядно отражают сходство серий одного производителя ЛП и различие в серийных образцах ЛП и также субстанциях разных производителей. Это может быть связано с возможными различиями в технологическом процессе и входящими в состав вспомогательными веществами, их спектральными характеристиками.
4. Продемонстрирована возможность использования метода ИК-спектроскопии для определения контролируемой примеси N-цианогуанидина в ЛП метформина гидрохлорида в недопустимых количествах (≥ 0.05 %) с целью выявления недоброкачественных ЛС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марченко М.А., Зилфикаров И.Н., Ибрагимов Т.А., Малеев А.Г. Разработка методик стан-

дартизации сухого экстракта и лекарственных препаратов гинкго двулопастного // Фармация и фармакология. – 2017. – №3(5). – С.222-241.

2. Красильникова С. В. Применение ИК-спектроскопического метода в анализе лекарственных веществ // Актуальные вопросы фармацевтических и естественных наук. – 2022. – С. 237-239.

3. Лопатина А. А. Применение УФ-спектрофотометрии в анализе лекарственных средств //ББК 53.5+ 54.1 П 44. – 2022. – С. 252.

4. Oraby M., Abdelhamid A.A., Mohamed Kh.M.H., Mehanni A.-H.E., Elsutohy M.M. Rapid and simple spectrophotometric method for the determination of antiviral and anti-parkinsonism drugs // Журнал прикладной спектроскопии. – 2020. – №2 (87). – С. 275-281.

5. Саушкина А.С., Зинчук Л.Н., Денисов М.А., Шокуров В.А., Гончаров Д.В. Идентификация некоторых лекарственных препаратов сложного состава, содержащих парацетамол, методом ИК-спектроскопии. // Фармация и фармакология. – 2017. – №1 (5). – С.12-22.

6. Pyzowski J., Lenartowicz M., Sobanska A.W., Brzezinska E. Fast and convenient NIR spectroscopy procedure for determination of metformin hydrochloride in tablets // Журнал прикладной спектроскопии. – 2017. – №4 (84). – С. 671(1)-671(6).

7. Богатырева Е. М., Новик Г. А. Лечение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – №2 (17). – С.13-20.

8. Кулакова А. С., Никишина С. С., Филина И. А. Лекарственные препараты в России и странах Зарубежья, применяемые при лечении ожирения // Фармакология разных стран. – 2020. – С. 181-184.

9. Деркач К.В., Бондарева В.М., Корнюшин О.В., Галагудза М.М., Шпаков А.О. Восстановление метформином β -адренергической сигнализации, активности АКТ-киназы и АМФ-активируемой протеинкиназы в миокарде диабетических крыс. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – № 1 (169). – С. 28-32.

10. Прокудин Е.С., Маслов Л.Н., Иванов В.В., Беспалова И.Д., Письменный Д.С., Воронков Н.С. Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболическом синдроме: перспективы фармакологической коррекции. // Вестник российской академии наук. – 2017. – №1 (72). – С.11-16.

11. Муйдинов А. А., Юсупова Ш. К. Длительное лечение метформином пациентов с сахарным

диабетом 2 типа и витамин В12: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование // E Conference Zone. – 2022. – С. 234-236.

12. Друк И. В., Лялюкова Е. А., Фадеева Е. А. Метформин в профилактике колоректального рака при сахарном диабете // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 9 (205). – С. 161-170.

13. Котешкова О. М., Демидов Н. А., Анциферов М. Б., Духарева О. В. Использование комбинированных препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Лечебное дело. – 2020. – №. 2. – С. 25-30.

14. Государственный реестр лекарственных средств РФ. URL: grls.rosminzdrav.ru (дата обращения: 23.04.2023)

15. Государственная Фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. III. Контроль качества фарма-

цевтических субстанций. Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей. 2009, 728 с.

16. Государственная фармакопея РФ XV [Электронное издание]. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>

17. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Рипол Классик, 2013. 594 с.

18. Казицына Л. А., Куплетская Н. Б. Применение УФ-, ИК-и ЯМР-спектроскопии в органической химии М.: Высшая школа, 1971, 264 с.

19. Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Москва: – 2012. 55 с.

20. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition

*Воронежский государственный университет
Васильева Светлана Ильинична, кандидат
фармацевтических наук, доцент кафедры фар-
мацевтической химии и фармацевтической тех-
нологии*

E-mail: provotorova-svetlana@mail.ru

*Сливкин Алексей Иванович, доктор фармацев-
тических наук, профессор, заведующий кафедрой
фармацевтической химии и фармацевтической
технологии*

*Беланова Наталья Анатольевна, к.х.н., ст.
преп. каф. аналитической химии*

*Беленова Алёна Сергеевна, кандидат биологи-
ческих наук, доцент кафедры химии и фармацев-
тической технологии*

E-mail: belenova@pharm.vsu.ru

ЗАО «Канонфарма продакшн»

*Скачкова Юлия Германовна, Специалист по
стандартизации, аспирант*

*Западно-казахстанский медицинский универ-
ситет имени Марата Оспанова*

*Уразгалиев Кенжебек Шеркешибаевич, канди-
дат биологических наук, старший преподаватель
кафедры фармацевтических дисциплин, эдвайзер
фармацевтического факультета*

E-mail: svet.tolga@mail.ru

*Voronezh State University
Vasilyeva Svetlana I., PhD., Associate Professor
of the Department of Pharmaceutical Chemistry and
Pharmaceutical Technology*

E-mail: provotorova-svetlana@mail.ru

*Slivkin Alexey I., PhD., DSci., Full Professor,
Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry
and Pharmaceutical Technology*

*Belanova Natalya. A., PhD, Assistant Professor
of the Department of Analytical Chemistry*

*Belenova Aliona S., PhD., Associate Professor
of the Department of Pharmaceutical Chemistry and
Pharmaceutical Technology*

E-mail: belenova@pharm.vsu.ru

ЗАО "Kanonfarma production"

*Skachkova Yulia G., Specialist of standardization,
post-graduate student*

*West Kazakhstan Medical University named after
Marat Ospanov*

*Urazgaliyev Kenzhebek Sh., PhD., Senior Lecturer
at the Department of Pharmaceutical Disciplines
e-mail: <svet.tolga@mail.ru>*

INFRARED SPECTROSCOPY IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF DRUGS WITH METFORMIN

S.I. Vasilyeva¹, Y.G. Skachkova¹, A.I. Slivkin¹, N.A. Belanova¹, A.S. Belenova¹, K.Sh. Urazgaliyev²

¹Voronezh State University

²West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov

Abstract. One of the most effective and actively used in the quality control of medicines is the method of spectroscopy in the middle infrared (IR) region. This method is already actively used to identify falsified and substandard medicines. Drugs containing metformin are widely used for the treatment of type II diabetes mellitus. Since diabetes mellitus is a socially significant disease and very common, metformin drugs can be considered a potentially low-quality products.

The aim of the study is to study the possibility of using the IR spectroscopy method to evaluate potentially falsified or substandard drugs with metformin. Objects of research - two substances metformin from different manufacturers; specified impurity N-cyanoguanidine in metformin; standard prescription tablets with a dosage of 500 mg "Formetin", "Metformin", "Gliformin", "Metformin Canon", "Metformin-Richter", "Glucophage", "Siofor 500"; series of the drug "Siofor 500" with expiration date; series of the drug "Siofor 500" that was stored under conditions that did not meet the requirements of the drug label. The analysis was carried out on the IR spectrometer of the company Bruker «Vertex-70» with the Fourier transform using the ATR method in the range of the wave number from 400 to 4000 cm⁻¹. The article established identification of metformin in substances and drugs; it has been proven that the IR spectra of drugs of similar composition coincide with series of one manufacturer and differ in series of different manufacturers. The article established the possibility of determining the impurity of N-cyanoguanidine in metformin drugs in prohibitive amount. During the study, the compositions of excipients of drugs and their effect on the spectral characteristics were studied. The article presents data on comparison of IR spectra of active, expired shelf life and the drug stored in conditions that do not meet the requirements of the instruction. Based on the conducted research, the possibility of using the IR spectroscopy method for identification of falsified and substandard drugs.

Keywords: metformin, diabetes, identification, IR spectroscopy, substandard and falsified medicines, N-cyanoguanidine.

REFERENCES

1. Marchenko M.A., Zilfikarov I.N., Ibragimov T.A., Maleev A.G. Development of methods for standardization of dry extract and ginkgo bilobate medicinal products//Pharmacy and pharmacology. – 2017. – №3(5). - S.222-241.
2. Krasil'nikova S. V. Primenenie IK-spektroskopicheskogo metoda v analize lekarstvennykh veshhestv // Aktual'nye voprosy farmatsevticheskikh i estestvennykh nauk. – 2022. – S. 237-239.
3. Lopatina A. A. Primenenie UF-spektrofotometrii v analize lekarstvennykh sredstv // BBK 53.5+ 54.1 P 44. – 2022. – S. 252.
4. Oraby M., Abdelhamid A.A., Mohamed Kh.M.H., Mehanni A.-H.E., Elsutohy M.M./Rapid and simple spectrophotometric method for the determination of antiviral and anti parkinsonism drugs //Journal of Applied Spectroscopy. – 2020. – №2 (87). - S. 275-281.
5. Saushkina A.S., Zinchuk L.N., Denisov M.A., Shokurov V.A., Goncharov D.V./Identification of certain drugs of complex composition containing paracetamol by IR spectrometry //Pharmacy and pharmacology. – 2017. – №1 (5). - S.12-22.
6. Pyzowski J., Lenartowicz M., Sobanska A.W., Brzezinska E. Fast and conditional NIR spectroscopy procedure for determination of metformin hydrochloride in tablets. – 2017. – №4 (84). - С. 671 (1) -671 (6).
7. Bogatyreva E. M., Novik G. A. Treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome and insulin resistance // Bulletin of Siberian Medicine. – 2018. – №2 (17). - S.13-20.
8. Kulakova A. S., Nikishina S. S., Filina I. A. Lekarstvennye preparaty v Rossii i stranakh Zarubezh'ya, primenyaemye pri lechenii ozhireniya // Farmakologiya raznykh stran. – 2020. – S. 181-184.
9. Derkach KV, Bondareva VM, Korniyushin OV, Galagudza MM, Shpakov AO/Metformin recovery

of β -adrenergic signaling, ACT kinase activity and AMP-activated protein kinase in the myocardium of diabetic rats //Bulletin of experimental biology and medicine. – 2020. – № 1 (169). - S. 28-32.

10. Prokudin E.S., Maslov L.N., Ivanov V.V., Bespalova I.D., Pismenniy D.S., Voronkov N.S. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of adipocyte dysfunction in metabolic syndrome: prospects for pharmacological correction //Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 2017. – №1 (72). - S.11-16.

11. Mujdinov A. A., YUsupova SH. K. Dlitel'noe lechenie metforminom patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa i vitamin V12: randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie //E Conference Zone. – 2022. – S. 234-236.

12. Druk I. V., Lyalyukova E. A., Fadeeva E. A. Metformin v profilaktike kolorektal'nogo raka pri sakharnom diabete //EHksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya. – 2022. – №. 9 (205). – S. 161-170.

13. Koteschkova O. M., Demidov N. A., Anciferov M. B., Duhareva O. V. Ispol'zovanie kombinirovannykh preparatov v lechenii patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa //Lechebnoe delo. – 2020. – №. 2. – S. 25-30.

14. State Register of Medicines of the Russian

Federation. URL: grls.rosminzdrav.ru (accessed date: 23.04.2023)

15. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. In 3 vols. T. III. Quality control of pharmaceutical substances. Minsk: Minsk State PTK of Printing named after V. Khoruzhey. 2009, 728 p.

16. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV [Electronic Edition]. Access mode: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>

17. Bellamy L. Infrared spectra of complex molecules. M.: Ripol Classic, 2013. 594 s.

18. Kazitsyna L. A., Kupletskaya N. B. Application of UF, IR and NMR spectroscopy in organic chemistry M.: Higher School, 1971, 264 s.

19. Tarasevich B. N. IK spektry osnovnykh klassov organicheskikh soedinenij. – 2012. – P. 55

20. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition