

УДК 543.5

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-2-5>

**Жолт КОРМОШ**

кандидат хімічних наук, професор, професор кафедри хімії та технологій, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

**ORCID:** 0000-0001-6018-8787

**Scopus Author ID:** 35580134800

**Людмила САВЧУК**

кандидат біологічних наук, доцент кафедри екології та охорони навколишнього середовища, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

**ORCID:** 0000-0002-8854-6600

**Наталія КОРМОШ**

спеціаліст вищої категорії, викладач-методист, голова циклової комісії санітарно-гігієнічних дисциплін, Волинський медичний інститут, бул. Лесі Українки, 2, м. Луцьк, Україна, 43000

**ORCID:** 0000-0002-4272-888X

**Микола ШЕВЧУК**

кандидат хімічних наук, доцент кафедри матеріалознавства, Луцький національний технічний університет, вул. Львівська, 75, м. Луцьк, Україна, 43018

**ORCID:** 0000-0002-6602-2929

**Катерина ЛЮШУК**

кандидат педагогічних наук, викладач-методист вищої категорії, голова циклової комісії хімічних і фармацевтичних дисциплін, Волинський медичний інститут, бул. Лесі Українки, 2, м. Луцьк, Україна, 43000

**ORCID:** 0000-0003-2189-0332

**Тетяна САВЧУК**

кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та технологій, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

**ORCID:** 0000-0001-9416-0643

**Світлана КОРОЛЬЧУК**

кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та технологій, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

**ORCID:** 0000-0002-5830-3966

**Бібліографічний опис статті:** Кормош, Ж., Савчук, Л., Кормош, Н., Шевчук, М., Люшук, К., Савчук, Т., Корольчук, С. (2022). Метформін-чутливий потенціометричний сенсор. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 2, 36–44, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-2-5>

## МЕТФОРМІН-ЧУТЛИВИЙ ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНИЙ СЕНСОР

Метформін (*N,N*-диметилбігуанідин) у його протонованій формі як метформіну гідрохлорид використовується в усьому світі як передовий протидіабетичний препарат для діабету другого типу. Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність клітин є основними причинами цього захворювання. Для пацієнтів із цукровим діабетом метформіну гідрохлорид (далі – МЕТ) діє, покращуючи чутливість клітин до інсуліну.

Показано, що метформін із тропеоліном 00 (Т00) утворює іонний асоціат, який можна виділити у твердому вигляді, що придатний для створення пластифікованих мембранних потенціометричних метформін-чутливих сенсорів.

Методом математичного моделювання обґрунтовано енергоефективність формування іонного асоціату. Молекулярне моделювання систем «Т00<sup>-</sup> + МЕТ<sup>+</sup>» та пов'язані з ним розрахунки проводили з використанням пакета «HyperChem 8.0» для різноманітних вихідних варіантів розташування протіонів один щодо одного (процедура «single point»). Геометричну оптимізацію іонів проводили методом молекулярної механіки ММ<sup>+</sup>. Стандартну ентальпію ( $\Delta H_f$ ) утворення іонів та асоціату «МЕТ<sup>+</sup> + Т00<sup>-</sup>» визначали напівемпіричним методом РМЗ. Різниця в енергії утворення іонного асоціату та сумі енергій утворення його компонентів дорівнює 312 кДж/моль. Отже, процес утворення іонного асоціату є термодинамічно вигідним.

Здійснено моделювання та оптимізацію складу мембран. Результати дослідження впливу природи пластифікаторів на електроаналітичні властивості розроблених сенсорів свідчать про те, що найкращим пластифікатором для системи є ТКФ або ДНФ. Для цих розчинників добуток величини діелектричної проникності та полярності Роринайдера ( $\epsilon \times \text{PP}$ ) становлять 123,5 та 175 відповідно. Для пластифікаторів, які виявилися менш ефективними (ДБФ і ДЕФ), ці величини становлять 235,6 та 326 відповідно. Для мембран з однаковим вмістом пластифікатора одного гомологічного ряду (ДЕФ, ДБФ, ДОФ, ДНФ) нахил Нернстівської функції зменшується зі зростанням діелектричної проникності розчинника-пластифікатора. Показано, що робочий інтервал рН електрода – від 2 до 11. Дрейф потенціалу не перевищує 1–3 мВ/добу. Стабільні значення електродних потенціалів встановлюються за 5–15 с. Стабільність електроаналітичних характеристик оптимізованих мембран спостерігається не менше трьох місяців. Розроблені сенсори проявляють задовільну селективність щодо цілої низки речовин та іонів. Визначенню МЕТ не заважають 300- та 1000-кратні кількості глюкози, крохмалю, полівінілового спирту, іонів Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>. Це своєю чергою дає можливість практичного використання розроблених МЕТ-чутливих сенсорів у різноманітних об'єктах.

Розроблено методику потенціометричного визначення метформіну, яка апробована у процесі його визначення в лікарських формах.

**Ключові слова:** метформін, тропеолін 00, іонний асоціат, потенціометричний сенсор.

### **Zholt KORMOSH**

PhD, Professor, Professor at the Department of Chemistry and Technology, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Ukraine, 43025

**ORCID:** 0000-0001-6018-8787

**Scopus Author ID:** 35580134800

### **Liudmyla SAVCHUK**

PhD, Associate Professor at the Department of Ecology and Environmental Protection, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Ukraine, 43025

**ORCID:** 0000-0002-8854-6600

### **Nataliia KORMOSH**

Specialist of the highest category, Teacher-methodologist, Chairman of the Cycle Commission of Sanitary and Hygienic Disciplines, Volyn Medical Institute, 2 Lesya Ukrainka blvd., Lutsk, Ukraine, 43000

**ORCID:** 0000-0002-4272-888X

### **Mykola SHEVCHUK**

PhD, Associate Professor at the Department of Materials Science, Lutsk National Technical University, 75 Lvivskaia str., Lutsk, Ukraine, 43018

**ORCID:** 0000-0002-6602-2929

### **Kateryna LIUSHUK**

PhD, Teacher-methodologist of the highest category, Chairman of the Cycle Commission of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Volyn Medical Institute, 2 Lesya Ukrainka blvd., Lutsk, Ukraine, 43000

**ORCID:** 0000-0003-2189-0332

### **Tetiana SAVCHUK**

PhD, Associate Professor at the Department of Chemistry and Technology, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Ukraine, 43025

**ORCID:** 0000-0001-9416-0643

**Svitlana KOROLCHUK**

PhD, Associate Professor at the Department of Chemistry and Technology, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Ukraine, 43025

**ORCID:** 0000-0002-5830-3966

**To cite this article:** Kormosh, Zh., Savchuk, L., Kormosh, N., Shevchuk, M., Liushuk, K., Savchuk, T., Korolchuk, S. (2022). Metformin-chutlyvyi potentsiometrychnyi sensor [Metformin-sensitive potentiometric sensor]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 2, 36–44, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-2-5>

## METFORMIN-SENSITIVE POTENTIOMETRIC SENSOR

*Metformin (N,N-dimethylbiguanidine) in its protonated form as metformin hydrochloride is used worldwide as an advanced antidiabetic drug for type 2 diabetes. Hyperinsulinemia and insulin resistance of cells are the main causes of this disease. For patients with diabetes, metformin hydrochloride (hereinafter – MET) works by improving cell sensitivity to insulin.*

*It has been shown that metformin with tropeolin 00 (T00) forms an ionic associate that can be isolated in solid form and is suitable for the creation of plasticized membrane potentiometric metformin-sensitive sensors.*

*The energy efficiency of ionic associate formation is substantiated by the method of mathematical modeling. Molecular modeling of  $T00^+ + MET^+$  systems and related calculations were performed using the HyperChem 8.0 package for various initial variants of counter ion relative to each other (single point procedure). Geometric optimization of ions was performed by the method of molecular mechanics MM+. The standard enthalpy ( $\Delta H_f^\circ$ ) of ion formation and the association “ $MET^+ + T00^-$ ” was determined by the semi-empirical method PM3. The difference in the energy of formation of the ionic associate and the sum of the energies of formation of its components is 312 kJ/mol. Therefore, the process of ionic associate formation is thermodynamically advantageous.*

*Modeling and optimization of membrane composition is carried out. The results of the study of the influence of the nature of plasticizers on the electroanalytical properties of the developed sensors indicate that the best plasticizer for the system is TCP or DNF. For these solvents, the product of the dielectric constant and Rorschneider polarity ( $\epsilon \times PR$ ) is 123,5 and 175 respectively. For plasticizers that were less effective (DBF and DEF), these values are 235,6 and 326 respectively. For membranes with the same content of plasticizer of one homologous series (DEF, DBF, DOF, DNF), the slope of the Nernst function decreases with increasing dielectric constant of the plasticizer solvent. It is shown that the working pH range of the electrode is from 2 to 11. The drift potential does not exceed 1–3 mV/day. Stable values of electrode potentials are set for 5–15 s. The stability of the electroanalytical characteristics of the optimized membranes can be traced for at least three months. The developed sensors show satisfactory selectivity in relation to a number of substances and ions. The 300 and 1000 times the amount of glucose, starch, polyvinyl alcohol,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$  ions do not interfere with MET determination. This, in turn, allows the practical use of developed MET-sensitive sensors in a variety of objects.*

*A method of potentiometric determination of metformin has been developed, which has been tested in its determination in dosage forms.*

**Key words:** metformin, tropeolin 00, ionic associate, potentiometric sensor.

**Вступ.** Метформін (N,N-диметилбігуанідин) у його протонованій формі як метформіну гідрохлорид використовується в усьому світі як передовий протидіабетичний препарат для діабету другого типу (García-Sánchez, Lobaton-Ginsberg, Ferreira-Hermosillo, 2022; Mondal, et al., 2018; Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; DeVries et al., 2012). Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність клітин є основними причинами цього захворювання. Для пацієнтів із цукровим діабетом метформіну гідрохлорид (далі – MET) діє, покращуючи чутливість клітин до інсуліну. У результаті клітинні рецептори можуть розпізнавати молекули інсуліну – інсулін розбавляється у крові. Крім цієї добре вивченої функції, MET відіграє

також досить різноманітну, менш відому роль. Останні дослідження свідчать про можливий зв'язок між підвищеним ризиком деяких видів раку та діабетом другого типу (Evans et al., 2005).

MET активує протеїнкіназу, активовану аденозинмонофосфатом, що призводить до зниження швидкості росту пухлини (Zhou et al., 2001). Він також націлений на певні типи ракових клітин та онкогенів як *in vivo*, так і *in vitro* (García-Sánchez, Lobaton-Ginsberg, Ferreira-Hermosillo, 2022; Akinyeke et al., 2013; Lonardo et al., 2013; Shank et al., 2012). Клінічні онкологи часто використовують MET як потенційний протипухлинний засіб одночасно з хіміотерапією онкохворих (Garcia, Tisman, 2009;

Piopoulos, Hirsch, Struhl, 2011; Jiralerspong et al., 2009; Perumalsamy, Kumar, Suresh, 2023).

МЕТ доступний як безрецептурний препарат за доступною ціною порівняно з іншими ліками цієї категорії. Доза може варіюватися від 50 мг до 2000 мг на добу (Hirst et al., 2012). Через високі дози в деяких частинах світу метформін міститься у водоймах і стічних водах, що спричиняє забруднення води та перешкоджає морському біорізноманіттю (Scheurer, Sacher, Brauch, 2009; Rao, 2014).

МЕТ має два різні значення констант протонування –  $pK_1$  та  $pK_2$ , що характеризує рівновагу між дипротонованою/монопротонованою та монопротонованою/молекулярною формами відповідно. Значення цих величин –  $pK_1 = 2,8$  та  $pK_2 = 11,6$  (Saxena et al., 2010);  $pK_1 = 3,1$  та  $pK_2 = 13,8$  (Hernandez et al., 2015).

Інтенсивне застосування метформіну зумовлює потребу в наявності надійних методів і методик його визначення в різноманітних об'єктах.

Останнім часом для визначення біологічно активних речовин добре зарекомендували себе потенціометричні методи з використанням іон-селективних електродів (далі – ICE) (Antal et al., 2010; Zubenia et al., 2016a; Zubenia et al., 2016b; Zubenia et al., 2018; Kormosh, Savchuk, 2016; Kormosh, Markovska, Kormosh, 2019; Kormosh et al., 2014; Kormosh et al., 2021; Kormosh et al., 2022a; Kormosh et al., 2022b). Для визначення МЕТ запропоновано деякі потенціометричні сенсори (Elmorsy et al., 2007; Khaled, Kamel, 2011; Khaled et al., 2012). Однак їхні характеристики з тих чи інших причин не завжди відповідають вимогам щодо забезпечення правильності визначення МЕТ у певних об'єктах.

**Мета роботи** – створити новий метформін-чутливий сенсор на основі іонного асоціату метформіну з тропелоїном 00 (Т00), оптимізувати електроаналітичні характеристики та провести його апробацію у процесі визначення МЕТ у різних об'єктах.

**Матеріали та методи дослідження.** Стандартний розчин метформіну готували розчиненням його точної наважки в розчині фонового електроліту.

Іонні асоціати (далі – ІА) отримували шляхом осадження під час змішування розчину МЕТ ( $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л) з Т00 у співвідношенні 1:1. Суміш перемішували та залишали за кімнатної

температури на 24 год. Осад, що випав, відфільтровували, декілька разів промивали холодною водою та сушили за кімнатної температури протягом 3 діб.

Пластифіковані ПВХ мембрани готували так: 0,7 г полівінілхлориду (ПВХ) та певну кількість ІА (1–15% від загальної маси мембрани) перемішували. Вводили необхідну кількість пластифікатора диоктилфталат (ДОФ), дибутилфталат (ДБФ), дибутилсебаценат (ДБС), динонілфталат (ДНФ), диетилфталат (ДЕФ), трикрезилфосфат (ТКФ), 0,5–1,0 мл розчинника (циклогексанону чи тетрагідрофурану), вміст ретельно перемішували до однорідної маси. Отриману суміш переносили у форму (кільце діаметром 1,5 см), попередньо відшліфовану та прикріплену до скляної підкладки, і сушили на повітрі протягом 5–7 діб. З отриманих плівок вирізали мембрану діаметром 0,7 см та приклеювали до торця полівінілхлоридної трубки.

Потенціометричний вимір проводили на іономері АІ-123 за кімнатної температури, як електрод порівняння використовували стандартний хлоридсрібний електрод ЕВЛ-1МЗ. Під час вимірів користувалися класичною схемою електрохімічного кола.

Іонну силу розчинів підтримували 0,1 моль/л розчином LiCl. Значення рН розчинів встановлювали за допомогою буферної суміші (0,04 моль/л розчини оцтової, борної, фосфатної кислот у суміші з 0,02 моль/л розчином NaOH). Контроль рН здійснювали рН-метром рН-301 з використанням скляного електрода ЕВЛ-1МЗ.

### Результати та їх обговорення

**Математичне моделювання утворення ІА.** Методом математичного моделювання обґрунтовано енергоєфективність формування ІА. Молекулярне моделювання систем «Т00 + МЕТ<sup>+</sup>» та пов'язані з ним розрахунки проводили з використанням пакета «HyperChem 8.0» для різноманітних вихідних варіантів розташування протиіонів один щодо одного (процедура «single point»). Геометричну оптимізацію іонів проводили методом молекулярної механіки ММ+.

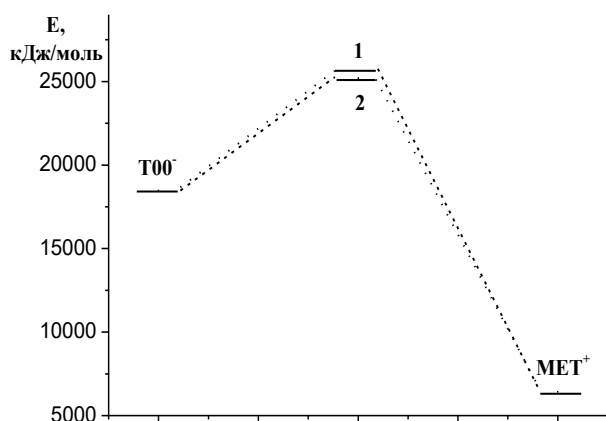
Стандартну ентальпію ( $\Delta H_0$ ) утворення іонів та асоціату «МЕТ<sup>+</sup> + Т00» визначали напівемпіричним методом РМЗ. Параметри цих методів підбрані так, щоб вони давали змогу найкраще відтворювати експериментальні значення  $\Delta H_0$  органічних сполук. Як приклад у таблиці 1 та

на рисунку 1 наведені енергетичні характеристики взаємодії «T00<sup>-</sup> + MET<sup>+</sup>».

Таблиця 1

**Енергетичні характеристики  
взаємодії T00<sup>-</sup> + MET<sup>+</sup>**

Частинка	E, кДж/моль
MET <sup>+</sup>	6420
T00 <sup>-</sup>	18471
Σ (T00 <sup>-</sup> + MET <sup>+</sup> )	24891
IA (T00 <sup>-</sup> MET <sup>+</sup> )	25203
Σ (T00 <sup>-</sup> + MET <sup>+</sup> ) – IA	312



**Рис. 1. Рівні енергії іонів T00<sup>-</sup>, MET<sup>+</sup> та їх IA:  
1) сума енергій T00<sup>-</sup> і MET<sup>+</sup>; 2) енергія IA**

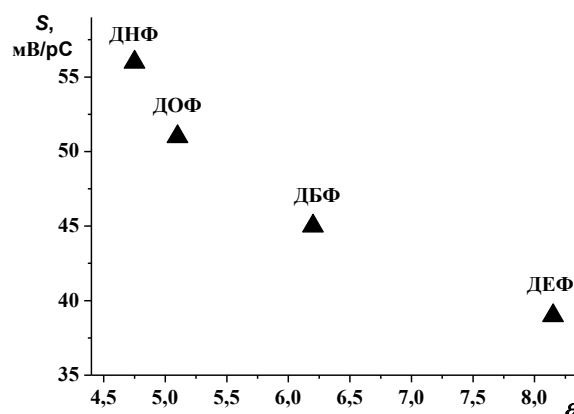
Як видно, різниця в енергії утворення іонного асоціату та сумі енергій утворення його компонентів дорівнює 312 кДж/моль. Отже, процес утворення IA є термодинамічно вигідним.

**Моделювання та оптимізація складу мембран.** Отримані ICE з різним вмістом IA дають відклик у присутності  $n \cdot 10^{-5}$  –  $1 \cdot 10^{-1}$  моль/л MET. За умови вмісту IA від 1 до 5% крутизна електродної функції дещо нижча від теоретичної, нижня межа виявлення становить  $n \cdot 10^{-5}$  моль/л MET.

Як мембранні пластифікатори досліджували такі органічні розчинники з відповідною діелектричною проникністю ( $\epsilon$ ) та полярністю Роршнайдера (PP): діетилфталат (8,15; 40), дибутилфталат (6,1-6,4; 38), дибутилсебаценат, діоктилфталат; (5,1; 30), динонілфталат (4,47; 26), трикрезилфосфат (6,7-7; 25).

Результати дослідження впливу природи пластифікаторів на електроаналітичні властивості розроблених сенсорів свідчать про те, що найкращим пластифікатором для системи

є ТКФ або ДНФ. Для цих розчинників добуток величини діелектричної проникності та полярності Роршнайдера ( $\epsilon \times PP$ ) становлять 123,5 та 175 відповідно. Для пластифікаторів, які виявилися менш ефективними (ДБФ і ДЕФ), ці величини становлять 235,6 та 326 відповідно. Для мембран з однаковим вмістом пластифікатора одного гомологічного ряду (ДЕФ, ДБФ, ДОФ, ДНФ) нахил Нернстівської функції зменшується зі зростанням діелектричної проникності розчинника-пластифікатора (див. рис. 2).



**Рис. 2. Вплив діелектричної проникності фталатного пластифікатора на Нернстівську функцію MET-чутливого електрода**

Вивчено вплив різних факторів на електрохімічні характеристики отриманих ICE; показано, що робочий інтервал рН електрода – від 2 до 11. Дрейф потенціалу не перевищує 1–3 мВ/добу. Стабільні значення електродних потенціалів устанавлюються за 5–15 с. Стабільність електроаналітичних характеристик оптимізованих мембран спостерігається не менше трьох місяців.

Вивчено вплив внутрішнього розчину на стабільність потенціалів ICE. Для цього використовували розчини метформіну від  $1 \cdot 10^{-4}$  до  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л. Виявилось, що зміна концентрації внутрішнього розчину не впливає на стабільність характеристики мембран.

Вивчено вплив різних речовин на відклик розроблених метформін-чутливих электродів. Встановлено, що розроблені сенсори проявляють задовільну селективність щодо цілої низки речовин та іонів. Визначенню MET не заважають 300- та 1000-кратні кількості глюкози, крохмалю, полівінілового спирту, іонів Na<sup>+</sup>,

## Результати визначення метформіну в різних лікарських формах (P = 0,95; n = 5)

Назва, виробник, країна	Реглам. вміст, мг	Знайдено, мг					
		Пряма потенц.	RSD, %	Станд. добавок	RSD, %	Титр.	RSD, %
Метформін сандоз, Сандоз Фармасьютикалз, Польща	850	845,2 ± 6,1	9,1	843,3 ± 4,1	6,2	847,2 ± 4,0	4,9
	500	505,3 ± 4,9	10,2	502,5 ± 5,1	7,1	501,5 ± 3,1	3,4
Метформін-Тева, Тева Фармацевтікал Індустріз Лтд, Ізраїль	1000	997,4 ± 5,9	6,3	998,4 ± 3,9	4,2	997,9 ± 3,5	3,6
Метформін-Санofi, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна	1000	997,2 ± 3,9	5,2	998,7 ± 2,9	5,1	999,9 ± 1,5	2,9
	850	851,2 ± 4,1	9,1	849,3 ± 5,0	7,2	850,2 ± 1,9	3,8
	500	502,4 ± 4,9	8,0	502,5 ± 3,1	6,4	501,9 ± 1,1	3,2

K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>. Це своєю чергою дає можливість практичного використання розроблених MET-чутливих сенсорів у різноманітних об'єктах.

**Визначення метформіну.** Метформін визначали методами прямої потенціометрії, стандартних добавок та потенціометричного титрування (як титрант використовували розчин тетрафенілборату натрію). Таблетки подрібнювали, ретельно розтирали до однорідної маси; наважку з отриманого порошку переносили в мірні колби на 50 мл, розчиняли в розчині фонового електроліту із рН 7. Одержані результати наведені в таблиці 2.

Як видно з одержаних даних, розроблені сенсори є надійними в експлуатації.

**Висновки.** Унаслідок проведеного дослідження встановлено, що метформін із тропеоліном 00 утворює іонний асоціат, який можна виділити у твердому вигляді, що придатний для створення пластифікованих мембранних потенціометричних метформін-чутливих сенсорів.

Методом математичного моделювання обґрунтовано енергоефективність формування ІА.

Кращим пластифікатором для системи є ТКФ або ДНФ. Для цих розчинників добуток величини діелектричної проникності та полярності Роршнайдера ( $\epsilon \times PR$ ) становлять 123,5 та 175 відповідно. Для пластифікаторів, які виявилися менш ефективними (ДБФ і ДЕФ), ці величини становлять 235,6 та 326 відповідно. Для мембран з однаковим вмістом пластифікатора одного гомологічного ряду (ДЕФ, ДБФ, ДОФ, ДНФ) нахил Нернстівської функції зменшується зі зростанням діелектричної проникності розчинника-пластифікатора.

Встановлено, що розроблені сенсори проявляють задовільну селективність щодо цілої низки речовин та іонів. Визначенню MET не заважають 300- та 1000-кратні кількості глюкози, крохмалю, полівінілового спирту, іонів Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>. Це своєю чергою дає можливість практичного використання розроблених MET-чутливих сенсорів у різноманітних об'єктах.

## ЛІТЕРАТУРА:

- García-Sánchez M., Lobaton-Ginsberg M., Ferreira-Hermosillo A. Metformin in Differentiated Thyroid Cancer: Molecular Pathways and Its Clinical Implications. *Biomolecules*. 2022. Vol. 12. Iss. 4. P. 574. DOI: 10.3390/biom12040574.
- Unique Features of Metformin: A Combined Experimental, Theoretical, and Simulation Study of Its Structure, Dynamics, and Interaction Energetics with DNA Grooves / S. Mondal et al. *J. Phys. Chem. B*. 2018. Vol. 122. Iss. 8. P. 2227–2242. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b11928.
- Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / Diabetes Prevention Program Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. Iss. 6. P. 393–403. URL: <https://jdc.jefferson.edu/medfp/322>.
- Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets / J. DeVries et al. *Diabetes care*. 2012. № 35. P. 1446–1454. DOI: 10.2337/dc11-1928.
- Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients / J. Evans et al. *Bmj*. 2005. № 330. P. 1304–1305. DOI: 10.1136/bmj.38415.708634.F7.
- Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action / G. Zhou et al. *J. Clin. Investig.* 2001. № 108. P. 1167. DOI: 10.1172/JCI13505.

7. Metformin targets c-MYC oncogene to prevent prostate cancer / T. Akinyeke et al. *Carcinogenesis*. 2013. № 34. P. 2823–2832. DOI: 10.1093/carcin/bgt307.
8. Metformin targets the metabolic Achilles heel of human pancreatic cancer stem cells / E. Lonardo et al. *PLoS one*. 2013. № 8. P. e76518. DOI: 10.1371/journal.pone.0076518.
9. Metformin targets ovarian cancer stem cells in vitro and in vivo / J. Shank et al. *Gynecol. Oncol.* 2012. № 127. P. 390–397. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.115.
10. Garcia A., Tisman G. Metformin, B12, and enhanced breast cancer response to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009. № 28. P. e19. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7857.
11. Iliopoulos D., Hirsch H., Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. *Cancer research*. 2011. № 71. P. 3196–3201. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3471.
12. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer / S. Jiralerspong et al. *J. Clin. Oncol.* 2009. № 27. P. 3297–3302. DOI: 10.1200/JCO.2009.19.6410.
13. Perumalsamy V., Kumar H., Suresh S. Conjugation of Curcumin and Metformin for Improved Pharmacological Profile in Cancer Therapy: An In Silico Approach. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2023. Vol. 13. Iss. 2. P. 101. URL: <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.101>.
14. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control / J. Hirst et al. *Diabetes Care*. 2012. № 35. P. 446–454. DOI: 10.2337/dc11-1465.
15. Scheurer M., Sacher F., Brauch H.-J. Occurrence of the antidiabetic drug metformin in sewage and surface waters in Germany. *J. Environ. Monit.* 2009. № 11. P. 1608–1613. DOI: 10.1039/b909311g.
16. Rao C. Biguanides. *Encyclopedia of Toxicology* / ed. by P. Wexler. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam : Academic Press, 2014. P. 452–455. URL: <https://www.elsevier.com/books/encyclopedia-of-toxicology/wexler/978-0-12-386454-3>.
17. UV spectrophotometric method for the quantitation of metformin hydrochloride in pharmaceutical dosage form / P. Saxena et al. *Orient. J. Chem.* 2010. Vol. 26. Iss. 5. P. 1553–1556. URL: <http://www.orientjchem.org/?p=24645>.
18. Protonation-deprotonation and structural dynamics of antidiabetic drug metformin / B. Hernandez et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2015. № 114. P. 42–48. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.04.041.
19. Kormosh Zh., Savchuk T. Potentiometric sensor for povidone-iodine determination. *Pharm. Chem. J.* 2016. Vol. 50. Iss. 8. P. 556–557. DOI: 10.1007/s11094-016-1489-8.
20. Design and application of levamisole-selective membrane sensor / N. Zubenia et al. *Anal. Bioanal. Electrochem.* 2016. Vol. 8. Iss. 4. P. 466–477. URL: [http://abechem.ir/No.%204-2016/2016,%208\(4\),%20466-477.pdf](http://abechem.ir/No.%204-2016/2016,%208(4),%20466-477.pdf).
21. Potentiometric membrane sensors for levamisole determination / N. Zubenia et al. *Mediterr. Journ. Chem.* 2016. Vol. 6. Iss. 2. P. 7–14. DOI: 10.13171/mjc61/016111516/kormosh.
22. Potentiometric sensor for the determination of povidone-iodine / Zh. Kormosh et al. *Anal. Bioanal. Electrochem.* 2014. Vol. 6. Iss. 3. P. 367–378. URL: [http://abechem.ir/No.%203-2014/2014,6\\_3\\_367-378.pdf](http://abechem.ir/No.%203-2014/2014,6_3_367-378.pdf).
23. Design of a Vitamin B<sub>1</sub>-Selective Electrode Based on an Ion-Pair and Its Application to Pharmaceutical Analysis / I. Antal et al. *Electroanalysis*. 2010. Vol. 22. Iss. 22. P. 2714–2719. URL: <https://doi.org/10.1002/elan.201000124>.
24. Design of a Gramine-Selective Membrane Sensor / N. Zubenia et al. *Anal. Bioanal. Electrochem.* 2018. Vol. 10. Iss. 5. P. 531–540. URL: [http://abechem.ir/No.%205-2018/2018,%2010\(5\),%20531-540.pdf](http://abechem.ir/No.%205-2018/2018,%2010(5),%20531-540.pdf).
25. Kormosh Zh., Markovska N., Kormosh N. Potentiometric Sensor for Benzylpenicillin Determination. *Pharm. Chem. J.* 2019. Vol. 53. P. 577–579. URL: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02040-w>.
26. Potentiometric Sensor for Naproxen Determination / Zh. Kormosh et al. *Pharm. Chem. J.* 2021. Vol. 55. Iss. 1. P. 97–99. URL: <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02379-z>.
27. The New Mephenamin- and Phenylanthranilate- Selective Membrane Sensor / Zh. Kormosh et al. *Anal. Bioanal. Electrochem.* 2022. Vol. 14. Iss. 1. P. 32–44. URL: [http://www.abechem.com/article\\_249321.html](http://www.abechem.com/article_249321.html).
28. Potentiometric Sensor for Ketoprofen Determination / Zh. Kormosh et al. *Pharm. Chem. J.* 2022. Vol. 55. Iss. 1. P. 1412–1415. DOI: 10.1007/s11094-022-02590-6.
29. Khaled E., Kamel M. Cyclodextrin-Based Potentiometric Sensors for Metformin. *Sensing in Electroanalysis* / K. Kalcher, R. Metelka, I. Švancara, K. Vytas (eds.). Pardubice : University Press Centre, 2011. P. 323–335. URL: [https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/42526/KhaledE\\_Cyclodextrin-Based\\_2011.pdf?sequence=1](https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/42526/KhaledE_Cyclodextrin-Based_2011.pdf?sequence=1).
30. Novel Metformin Carbon Paste and PVC Electrodes / K. Elmorsy et al. *Current Pharm. Anal.* 2007. № 3. P. 262–267. DOI: 10.2174/157341207782418776.
31. Miniaturized ionophore-based potentiometric sensors for the flow-injection determination of metformin in pharmaceutical formulations and biological fluids / E. Khaled et al. *Analyst*. 2012. Vol. 23. Iss. 137. P. 5680–5687. DOI: 10.1039/C2AN35696A.

## REFERENCES:

1. García-Sánchez, M., Lobaton-Ginsberg, M., Ferreira-Hermosillo, A. (2022). Metformin in Differentiated Thyroid Cancer: Molecular Pathways and Its Clinical Implications. *Biomolecules*, vol. 12, iss. 4, pp. 574. DOI: 10.3390/biom12040574 [in English].
2. Mondal, S. et al. (2018). Unique Features of Metformin: A Combined Experimental, Theoretical, and Simulation Study of Its Structure, Dynamics, and Interaction Energetics with DNA Grooves. *J. Phys. Chem. B.*, vol. 122, iss. 8, pp. 2227–2242. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b11928 [in English].
3. Diabetes Prevention Program Research Group (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, iss. 6, pp. 393–403. Retrieved from: <https://jdc.jefferson.edu/medfp/322> [in English].
4. DeVries, J. et al. (2012). Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes care*, no. 35, pp. 1446–1454. DOI: 10.2337/dc11-1928 [in English].
5. Evans, J. et al. (2005). Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Bmj.*, no. 330, pp. 1304–1305. DOI: 10.1136/bmj.38415.708634.F7 [in English].
6. Zhou, G. et al. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Investig.*, no. 108, p. 1167. DOI: 10.1172/JCI13505 [in English].
7. Akinyeke, T. et al. (2013). Metformin targets c-MYC oncogene to prevent prostate cancer. *Carcinogenesis*, no. 34, pp. 2823–2832. DOI: 10.1093/carcin/bgt307 [in English].
8. Lonardo, E. et al. (2013). Metformin targets the metabolic Achilles heel of human pancreatic cancer stem cells. *PLoS one*, no. 8, p. e76518. DOI: 10.1371/journal.pone.0076518 [in English].
9. Shank, J. et al. (2012). Metformin targets ovarian cancer stem cells in vitro and in vivo. *Gynecol. Oncol.*, no. 127, pp. 390–397. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.115 [in English].
10. Garcia, A., Tisman, G. (2009). Metformin, B12, and enhanced breast cancer response to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, no. 28, p. e19. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7857 [in English].
11. Iliopoulos, D., Hirsch, H., Struhl, K. (2011). Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. *Cancer research*, no. 71, pp. 3196–3201. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3471 [in English].
12. Jiralerspong, S. et al. (2009). Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, no. 27, pp. 3297–3302. DOI: 10.1200/JCO.2009.19.6410 [in English].
13. Perumalsamy, V., Kumar, H., Suresh, S. (2023). Conjugation of Curcumin and Metformin for Improved Pharmacological Profile in Cancer Therapy: An In Silico Approach. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, vol. 13, iss. 2, p. 101. Retrieved from: <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.101> [in English].
14. Hirst, J. et al. (2012). Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care*, no. 35, pp. 446–454. DOI: 10.2337/dc11-1465 [in English].
15. Scheurer, M., Sacher, F., Brauch, H.-J. (2009). Occurrence of the antidiabetic drug metformin in sewage and surface waters in Germany. *J. Environ. Monit.*, no. 11, pp. 1608–1613. DOI: 10.1039/b909311g [in English].
16. Rao, C. (2014). Biguanides. *Encyclopedia of Toxicology* / ed. by P. Wexler. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam: Academic Press, pp. 452–455. Retrieved from: <https://www.elsevier.com/books/encyclopedia-of-toxicology/wexler/978-0-12-386454-3> [in English].
17. Saxena, P. et al. (2010). UV spectrophotometric method for the quantitation of metformin hydrochloride in pharmaceutical dosage form. *Orient. J. Chem.*, vol. 26, iss. 5, pp. 1553–1556. Retrieved from: <http://www.orientjchem.org/?p=24645> [in English].
18. Hernandez, B. et al. (2015). Protonation-deprotonation and structural dynamics of antidiabetic drug metformin. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, no. 114, pp. 42–48. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.04.041 [in English].
19. Kormosh, Zh., Savchuk, T. (2016). Potentiometric sensor for povidone-iodine determination. *Pharm. Chem. J.*, vol. 50, iss. 8, pp. 556–557. DOI: 10.1007/s11094-016-1489-8 [in English].
20. Zubenja, N. et al. (2016a). Design and application of levamisole-selective membrane sensor. *Anal. Bioanal. Electrochem.*, vol. 8, iss. 4, pp. 466–477. Retrieved from: [http://abechem.ir/No.%204-2016/2016,%208\(4\),%20466-477.pdf](http://abechem.ir/No.%204-2016/2016,%208(4),%20466-477.pdf) [in English].
21. Zubenja, N. et al. (2016b). Potentiometric membrane sensors for levamisole determination. *Mediterr. Journ. Chem.*, vol. 6, iss. 2, pp. 7–14. DOI: 10.13171/mjc61/016111516/kormosh [in English].
22. Kormosh, Zh. et al. (2014). Potentiometric sensor for the determination of povidone-iodine. *Anal. Bioanal. Electrochem.*, vol. 6, iss. 3, pp. 367–378. Retrieved from: [http://abechem.ir/No.%203-2014/2014,6\\_3\\_367-378.pdf](http://abechem.ir/No.%203-2014/2014,6_3_367-378.pdf) [in English].



23. Antal, I. et al. (2010). Design of a Vitamin B<sub>1</sub>-Selective Electrode Based on an Ion-Pair and Its Application to Pharmaceutical Analysis. *Electroanalysis*, vol. 22, iss. 22, pp. 2714–2719. Retrieved from: <https://doi.org/10.1002/elan.201000124> [in English].
24. Zubenja, N. et al. (2018). Design of a Gramine-Selective Membrane Sensor. *Anal. Bioanal. Electrochem.*, vol. 10, iss. 5, pp. 531–540. Retrieved from: [http://abechem.ir/No.%205-2018/2018,%2010\(5\),%20531-540.pdf](http://abechem.ir/No.%205-2018/2018,%2010(5),%20531-540.pdf) [in English].
25. Kormosh, Zh., Markovska, N., Kormosh, N. (2019). Potentiometric Sensor for Benzylpenicillin Determination. *Pharm. Chem. J.*, vol. 53, pp. 577–579. Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02040-w> [in English].
26. Kormosh, Zh. et al. (2021). Potentiometric Sensor for Naproxen Determination. *Pharm. Chem. J.*, vol. 55, iss. 1, pp. 97–99. Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02379-z> [in English].
27. Kormosh, Zh. et al. (2022a). The New Mephenamate- and Phenylanthranilate- Selective Membrane Sensor. *Anal. Bioanal. Electrochem.*, vol. 14, iss. 1, pp. 32–44. Retrieved from: [http://www.abechem.com/article\\_249321.html](http://www.abechem.com/article_249321.html) [in English].
28. Kormosh, Zh. et al. (2022b). Potentiometric Sensor for Ketoprofen Determination. *Pharm. Chem. J.*, vol. 55, iss. 1, pp. 1412–1415. DOI: 10.1007/s11094-022-02590-6 [in English].
29. Khaled, E., Kamel, M. (2011). Cyclodextrin-Based Potentiometric Sensors for Metformin. *Sensing in Electroanalysis / K. Kalcher, R. Metelka, I. Švancara, K. Vytas* (eds.). Pardubice: University Press Centre, pp. 323–335. Retrieved from: [https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/42526/KhaledE\\_Cyclodextrin-Based\\_2011.pdf?sequence=1](https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/42526/KhaledE_Cyclodextrin-Based_2011.pdf?sequence=1) [in English].
30. Elmorsy, K. et al. (2007). Novel Metformin Carbon Paste and PVC Electrodes. *Current Pharm. Anal.*, no. 3, pp. 262–267. DOI: 10.2174/157341207782418776 [in English].
31. Khaled, E. et al. (2012). Miniaturized ionophore-based potentiometric sensors for the flow-injection determination of metformin in pharmaceutical formulations and biological fluids. *Analyst.*, vol. 23, iss. 137, pp. 5680–5687. DOI: 10.1039/C2AN35696A [in English].