ZU_2015_Endo_1.qxd 02.04.2015 16:17 Page 14

Н.В. Бездетко, д.м.н., профессор, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Drug delivery system – космические корабли фармации

Сахарный диабет (СД) – широко распространенное хроническое прогрессирующее заболевание. В соответствии с обновленными данными Международной федерации диабета (IDF) в мире насчитывается уже 347 млн больных СД, и эта цифра растет каждый год [33]. В Украине число лиц с СД превышает 1,3 млн человек и так же, как во всем мире, имеет тенденцию к увеличению [2].

Успехи в лечении СД, профилактике его осложнений тесно связаны с прогрессом фармации, поиском и разработкой новых лекарственных веществ (ЛВ), способных оказывать влияние на различные стороны сложного многогранного патогенеза этого хронического заболевания. Появление в арсенале врача высокоактивных молекул производных сульфонилмочевины (ПСМ), бигуанидов, тиазолидинонов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и других позволили достичь существенного прогресса в лечении больных СД и повышении качества их жизни [11, 34, 36, 42].

Модификация известной молекулы ЛВ, повышающая ее биологическую активность так же, как создание принципиально новой молекулы, – это только половина дела. Чтобы ЛВ смогло в полной мере реализовать заложенный в нем лечебный потенциал, необходимо доставить его к пораженному органу, а также к клеткам-мишеням фармакологического воздействия. И не просто доставить – доставить в нужном количестве и в нужное время.

Решение этой проблемы кажется простым только на первый взгляд. Разработка систем доставки лекарств – стратегическое направление фармации. В течение столетий врачи применяли ЛВ в том виде, в каком они встречались в природе, а их обработка заключалась главным образом в измельчении до состояния порошка. Использовать желатиновые капсулы в качестве средства доставки ЛВ впервые предложили французы F. Mothes и J. Dublanc. Это произошло сравнительно недавно – в 1834 г. Практически в то же время в арсенале врачей появилась королева твердых пероральных лекарственных форм – таблетка. Пресс для ее изготовления предложил англичанин W. Brockeden в 1843 г. Аптекари и врачи высоко оценили свойства новинки: повышение точности дозирования ЛВ; легкость проглатывания; возможность маскировать неприятный вкус ЛВ, предупредить взаимодействие ЛВ с содержимым желудка, защитить его от неблагоприятного воздействия воздуха, света, влаги при хранении. Спрос на таблетки неукоснительно рос, но целый ряд технических сложностей мешал наладить их промышленное производство. Разрешить эти проблемы удалось с развитием физической химии, и сегодня таблетки составляют 80% от объема всех выпускаемых фармацевтических препаратов [10].

Практически на протяжении столетия после изобретения таблетки принципиально новых решений проблемы доставки ЛВ в организм человека пероральным путем предложено не было. В 1931 г. появились первые растворимые таблетки. Их основным преимуществом является возможность увеличения размера и, как следствие, – возможность доставлять в организм большие дозы препаратов, что в ряде случаев позволяет продлить действие лекарства.

Со второй половины XX века количество синтезируемых ЛВ начало стремительно увеличиваться. Пациент с хроническим заболеванием, особенно при наличии сопутствующей патологии (что характерно для СД), столкнулся с необходимостью принимать до 10 различных лекарственных препаратов (ЛП) в течение суток. При таких обстоятельствах, естественно, ухудшается «дисциплинированность» пациента (приверженность к лечению), что неизбежно приводит к ухудшению течения заболевания [8, 13]. Чтобы улучшить ситуацию, были разработаны технологии производства комбинированных препаратов. Комбинация двух фармакологически активных веществ в одной таблетке позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза, использовать явление синергизма и снижать дозы ЛВ, входящих в комбинацию, а следовательно – снижать риск развития побочных эффектов. Уменьшение количества таблеток, которые пациенту необходимо принять в течение дня, создает реальные предпосылки для повышения его комплайенса и, соответственно, повышения эффективности терапии [8].

Однако при всех достоинствах классические комбинированные ЛП не решают всех проблем, связанных с доставкой ЛВ в организм. Более того, появляется ряд новых проблем. Как совместить в одной таблетке (капсуле) несколько активных ЛВ и избежать их физико-химического взаимодействия? Как рассчитать режим приема комбинированного ЛП, если у ЛВ, входящих в его состав, разные скорость развития эффекта и продолжительность действия? Как обеспечить оптимальную биодоступность каждого ЛВ из комбинации, если одно ЛВ быстро всасывается в кислой среде желудка, а другое – медленно и постепенно поступает в кровь в щелочной среде кишечника? Таким образом, при использовании классических комбинированных препаратов проблема доставки ЛВ в нужном количестве и в нужное время остается [3, 12].

В последние десятилетия удалось добиться существенных подвижек в решении данной проблемы благодаря достижениям научно-технического прогресса. Специалистами в области технологии лекарств были разработаны и внедрены в практику лекарственные формы, созданные с использованием новейших микро-, нано- и биотехнологий. С их появлением само понятие лекарственной формы претерпело коренные изменения. Появился новый специальный термин – Drug Delivery Systems (DDS), «системы доставки лекарств». В DDS используются ЛВ в виде частиц с заданными свойствами, такими как размер частиц, свойства «тела» частицы и ее поверхности, зависимый «отклик» на местное воздействие [6, 23]. К настоящему времени разработано достаточно большое количество различных типов DDS для перорального приема – матричные, резервуарные, осмотические и др. Различают DDS с контролируемым отсроченным – CR (controlled release), замедленным – SR (sustained release), двухфазным – SL (short-long), длительным – ER или XR (extended release) и экстрадлительным высвобождением – XL (extra long) [4, 7, 47]. Многие современные DDS для перорального приема похожи на обычные таблетки или капсулы, но это только внешнее сходство. По сложности устройства и возможностям доставки ЛВ к органам-мишеням классические пероральные лекарственные формы и DDS можно сравнить с первыми автомобилями начала XX века и современными космическими кораблями.

Применение технологий DDS позволяет:

- ✔ обеспечить контролируемое высвобождение ЛВ – управлять скоростью его высвобождения;
- ✔ пролонгировать действие ЛВ и, как следствие, снизить частоту приема препарата;
- ✔ контролировать место выделения ЛВ по ходу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- ✔ управлять длительностью нахождения ЛВ в определенной зоне ЖКТ, что в итоге будет определять скорость всасывания;
- ✔ защитить ЛВ от преждевременной (избыточной) биодеградации в ЖКТ;
- ✔ увеличить биодоступность ЛВ, плохо всасывающихся в ЖКТ;
- ✔ преодолеть биологические барьеры, включая стенки ЖКТ;
- ✔ осуществлять направленный транспорт ЛВ (ткане- и/или мишень-специфичная доставка);
- ✔ поддержать оптимальную терапевтическую концентрацию ЛВ;
- ✔ обеспечить в одном препарате необходимую совместимость различных ЛВ;
- ✔ минимизировать побочные эффекты ЛВ;
- ✔ в целом – повысить эффективность и безопасность применения ЛВ, применяющихся с помощью DDS [6, 41, 43].

Чтобы лучше представить, что такое современные пероральные DDS, рассмотрим их особенности на примере препарата Амарил® М СР. В состав этого препарата входят микронизированный глимепирид и метформина гидрохлорид.

Метформин – антигипергликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. Его эффект связан с замедлением всасывания глюкозы в пищеварительном тракте, потенцированием периферического действия эндо- и экзогенного инсулина вследствие повышения его связывания инсулиновыми рецепторами, угнетением синтеза глюкозы печенью, а также усилением анаэробного гликолиза в периферических тканях. Метформин уменьшает гиперинсулинемию при ожирении, угнетая секрецию эндогенного инсулина (поэтому его применение не грозит развитием гипогликемических состояний). Доказана способность метформина снижать уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови, активировать фибринолиз, а также тормозить агрегацию тромбоцитов. Современными стандартами лечения СД 2 типа метформин рекомендуется в качестве препарата первого выбора [5, 17, 25, 27, 37, 38, 49].

Глимепирид – ПСМ третьего поколения, который имеет целый ряд преимуществ по сравнению с другими представителями данного класса: быстрое и полное всасывание, возможность использования один раз в сутки, низкий риск развития гипогликемии, менее выраженное увеличение массы тела, чем при использовании других ПСМ, лучший профиль переносимости [24, 32, 48, 50]. Кроме того, что глимепирид стимулирует продукцию инсулина, он способен уменьшать инсулинорезистентность. Помимо гипогликемизирующего, глимепирид обладает кардиопротекторным, антиатерогенным, противовоспалительным действием [15]. Последние исследования показали, что монотерапия пациенов с СД 2 типа глимепиридом по эффективности сравнима с монотерапией метформином [49], а как средство, которое предупреждает переход предиабета в диабет у лиц без избыточного веса, глимепирид превосходит метформин [35]. Двойной механизм действия в сочетании с небольшим количеством неблагоприятных эффектов позволяет рекомендовать глимепирид широкому кругу пациентов с СД 2 типа [21, 48].

Пациентам с данным заболеванием, у которых не удается достичь желаемого гипогликемического эффекта при монотерапии метформином или ПСМ, рекомендуется применение комбинации сахароснижающих препаратов [18, 26]. При своевременном назначении комбинированной терапии удается достичь лучшей компенсации СД, а также лучшей переносимости терапии (за счет более низких доз комбинируемых препаратов) [18, 48]. Согласно последним рекомендациям сочетание метформина и ПСМ (в частности, глимепирида), влияющих на основные звенья патогенеза СД 2 типа и обладающих взаимодополняющими механизмами действия, является одной из наиболее эффективных и рациональных комбинаций [16, 19, 25, 28].

Применению глимепирида и метформина в виде отдельных монопрепаратов присущи «классические» недостатки комбинированной терапии: несоблюдение режима приема одного из ЛП, низкая приверженность к лечению несколькими ЛП одновременно и, как следствие, – снижение

Таблица. Характерные особенности различных вариантов комплексной терапии СД 2 типа глимепиридом и метформином

Вариант терапии	Препарат	Достоинства	Недостатки	Стоимость 1 дня терапии, грн
Первый вариант	Глюкофаж® XR табл. 500 мг № 30, Merck Sante (Франция) + Амарил® 2 мг № 30, Hendok (Корея)	Воздействие на два звена патогенеза СД Возможность комбинации различных доз Повышение эффективности терапии	Побочное действие метформина на ЖКТ Недостаточная приверженность к лечению	4,88* 5,36**
Второй вариант	Амарил® 2/500 мг № 30, Hendok (Корея)	Повышение приверженности к лечению (по сравнению с вариантом 1)	Несовпадение фармакокинетических параметров компонентов препарата Побочное действие метформина на ЖКТ У ряда пациентов может потребоваться дополнительный прием метформина	2,72* 3,34**
Третий вариант	Амарил® М СР 2/500 мг № 30, Hendok (Корея)	Улучшение фармакокинетического профиля обоих компонентов Уменьшение нежелательного побочного действия метформина на ЖКТ Повышение приверженности к лечению (по сравнению с вариантом 2)	У ряда пациентов может потребоваться дополнительный прием метформина на ночь	3,18**

*Стоимость терапии определена на основании средневзвешенных цен препаратов по состоянию на 01.11.2014 г.
**Стоимость терапии определена на основании оптовых цен на препараты дистрибьютора БАДМ по состоянию на 01.01.2015 г.

ZU_2015_Endo_1.qxd 02.04.2015 16:17 Page 15

эффективности терапии. Было показано, что при монотерапии ПСМ индекс следования лечению составлял 31%, при монотерапии метформином – 34%, а при назначении их комбинации – всего лишь 13% [8].

Альтернативой применению глимепирида и метформина в виде двух отдельных монопрепаратов является прием препарата Амарил® М, содержащего оба действующих вещества в одной таблетке. Прием Амарила М позволяет, с одной стороны, воздействовать на оба основных звена патогенеза СД, а с другой – уменьшить количество принимаемых в день таблеток, что, в свою очередь, повышает комплайенс.

Как любой комбинированный препарат, Амарил® М наряду с преимуществами имеет определенные недостатки. Любая комбинированная таблетка – автомобиль, в котором едут два пассажира (два ЛВ) с разными характерами. При этом конечная цель путешествия (мишень фармакологического воздействия) и путь ее достижения (фармакокинетические параметры) в большинстве случаев не совпадают.

Так, глимепирид после приема внутрь всасывается быстро и практически полностью. Его биодоступность достигает 100% и не зависит от приема пищи [9]. Максимум концентрации препарата в крови отмечается через 2-3 ч [31], а период полувыведения (t1/2) при повторном приеме составляет до 9 ч [22, 39, 45].

В отличие от глимепирида метформин после перорального приема медленно абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность натощак составляет 50-60%, причем прием с пищей снижает ее на 40%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-3 ч, а период полувыведения составляет 1,5-4,5 ч [14, 40].

Различия в фармакокинетических параметрах комбинированных ЛП с «традиционным» устройством при любом режиме приема неизбежно создают «комфортные» условия для одного из активных компонентов и «мало комфортные» – для другого.

Для комбинированных препаратов с метформином существуют дополнительные проблемы оптимальной доставки активных компонентов в кровоток и далее – к органам-мишеням. Это связано с особенностями всасывания метформина. Он абсорбируется на ограниченном участке верхних отделов ЖКТ. Быстро растворяясь в желудке, метформин с относительно высокой скоростью продвигается далее по ЖКТ в тонкий кишечник, где его всасывание является «насыщающимся». Это означает, что при увеличении концентрации метформина в просвете кишечника выше определенного порогового уровня происходит «насыщение всасывания». Значительная часть препарата проходит мимо «окна абсорбции» и не всасывается вовсе.

Эти особенности определяют сложность разработки как монотаблеток метформина, так и комбинированных препаратов, содержащих метформин, которые пригодны для приема один раз в сутки. Традиционные таблетки с замедленным высвобождением устроены таким образом, что «сохраняются» (не распадаются полностью) в течение длительного времени продвижения по ЖКТ. Это замедляет выход активного вещества из таблетки и создает условия для его всасывания на всем протяжении кишечника. Но даже в этом случае нередко имеется период относительно быстрого поступления ЛВ в кровоток вскоре после приема таблетки.

В случае метформина такое традиционное строение таблетки нельзя применить по той причине, что метформин не будет всасываться после прохождения таблеткой «абсорбционного окна». Кроме того, начальный период быстрого высвобождения вещества из таблетки может «насытить» «абсорбционное окно» и привести к потере активного ингредиента.

Теоретически «элегантным» и простым способом улучшить всасывание метформина может быть «фиксация» таблетки над «абсорбционным окном» с последующим выделением действующего ЛВ с контролируемой скоростью. Решить проблему таким способом можно с помощью технологий DDS [20, 52].

Используя современные технологии, специалисты фармации создали для глимепирида и метформина «космический корабль» – DDS матричного типа Амарил® М СР (SR).

Амарил® М СР представляет собой таблетированную лекарственную форму, состоящую из трех слоев. Наружный слой содержит микронизированный глимепирид. Промежуточный слой представлен биологически инертными макромолекулами, а внутренний («ядро») – это гидрофильный матрикс, содержащий метформин [1].

При попадании ЛП в желудок, глимепирид быстро освобождается из внешнего слоя и всасывается в общий кровоток. Освободившийся после всасывания глимепирида промежуточный биологически инертный слой гидрофильных макромолекул начинает насыщаться жидкостью, которая всегда присутствует в полости любого из отделов ЖКТ. Способность этого слоя к насыщению жидкостью не зависит от pH среды, то есть не зависит от наличия и состава пищи в ЖКТ. В результате абсорбции значительного количества жидкости гидрофильный полимерный слой набухает, и в нем образуются поры. Разбухшая лекарственная форма увеличивается в объеме, ее продвижение по ЖКТ замедляется, и происходит «фиксация над абсорбционным окном». Далее осуществляется контролируемое замедленное высвобождение метформина. Гидрофильный матрикс ядра вслед за промежуточным слоем также начинает напитываться жидкостью, содержащейся в просвете ЖКТ. Жидкость, приводя к набуханию матрикса, образует давление внутри системы, в результате чего происходит постепенное (по мере набухания матрикса) высвобождение метформина. Высвобождающийся из матрикса метформин проходит через поры, образовавшиеся в промежуточном гидрофильном слое при его набухании. Постепенная гидратация матрикса и размер пор позволяют не просто замедлять, а контролировать замедленное высвобождение метформина.

Медленное, ровное и длительное поступление метформина без начального быстрого повышения его концентрации в плазме позволяет значительно снизить выраженность нежелательных гастроинтестинальных явлений и вводить препарат 1 раз в сутки [51].

Доза метформина, содержащаяся в препарате Амарил® М СР, сравнительно небольшая. При необходимости пациентам с неудовлетворительным гликемическим контролем можно рекомендовать дополнительный прием метформина на ночь. Назначение препаратов из группы бигуанидов в этот период суток значительно снижает риск развития диспепсических явлений и улучшает показатели гликемии натощак.

Обобщая все вышесказанное, можно заключить, что инновационная форма комбинированного препарата глимепирида с метформином – Амарил® М СР – не только позволяет эффективно контролировать гликемию в течение суток при приеме препарата один раз в день, но и обеспечивает лучшую переносимость со стороны ЖКТ по сравнению с обычным метформином. Эта новая лекарственная форма может также способствовать повышению приверженности пациентов к комбинированной терапии. Данные положения подтверждены результатами клинических исследований [29, 44].

Таким образом, при наличии показаний для комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами пациент с СД 2 типа может выбирать один из трех вариантов лечения: применение двух монопрепаратов, комбинированного препарата Амарил® М или использование Амарила М СР. При выборе одного из вариантов терапии для пациента наряду с клиническим имеет значение экономический аспект.

Основные особенности трех вариантов комплексной терапии обобщены в таблице. Как свидетельствуют представленные в ней данные, в настоящее время в условиях украинского фармацевтического рынка препарат Амарил® М СР имеет как клинические, так и экономические преимущества перед комбинированной терапией монопрепаратами глимепирида и метформина.

Внедрение достижений научно-технического прогресса в область фармации, разработка современных инновационных систем доставки в организм человека ЛВ с доказанной клинической эффективностью позволяют вдохнуть новую жизнь в уже известные препараты, повысить качество лечения и жизни пациентов с таким тяжелым хроническим заболеванием, как СД 2 типа.

Литература

1. Амарил® М СР, інструкція для медичного застосування препарату Амарил® М СР Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії, 2 мг/500 мг № 30 (10×3) у блістерах [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=30190
2. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2013 рік /за ред. акад. М.Д. Тронько. – Київ, 2014. – 40 с.
3. Дрейд Д.Д. Комбинированные препараты: достоинства и недостатки – // Новая аптека. – 2010. – № 7. – С. 3539.
4. Леонова М. В. Современные лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств / М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов // Клиническая фармакология и терапия: научно-практический журнал. – 2009. – Том 18, № 2. С. 6269.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я № 1118 від 21.12.2012 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу».
6. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро и наночастиц / А.В. Соснов, Р.В. Иванов, К.В. Балкин и др. // Новые лекарственные средства и технологии. – 2008. – № 2. – С. 49.
7. A review on oral controlled drug delivery / P. Srikanth, N. Raju, W. Raja et al. // International Journal of Advanced Pharmaceutics. 2013. Vol.3. Is. 1. P. 51-58.
8. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study / P.T. Donnan, T.M. MacDonald, A.D. Morris // Diabet. Med. 2002. Vol. 19. P. 279284.
9. Amaryl, glimepiride. Product Monograph. Sanofi Aventis Canada, Inc. 2013. 49 p.
10. Anderson S. Making Medicines: A Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals. London: Pharmaceutical Press, 2005. 318 p.
11. Association of sulphonylurea treatment with all cause and cardiovascular mortality: a systematic review and metaanalysis of observational studies / Forst T., Hanefeld M., Jacob S. et al. //Diab. Vasc. Dis. Res. 2013. Vol. 10. P. 302-314.
12. Bell D.S. Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixeddose combination therapy // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol.15(4). P. 291300.
13. Brown M., Bussell J. Medication Adherence: WHO Cares? // Mayo Clin. Proc. 2011. Vol. 86. № 4. P. 304-314.
14. Clinical pharmacokinetics of metformin / G. Graham, J. Punt, M. Arora et al. //Clin. Pharmacokinet. 2011. Vol. 50. P. 8198.
15. Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: metaanalysis of randomized controlled trials / H. Zhu, S. Zhu, X. Zhang et al. // Diabetology & Metabolic Syndrome. 2013. Vol. 5.
16. Comparative evaluation of effects of combined oral antidiabetic drugs (sulfonylurea plus pioglitazone and sulfonylurea plus metformin) over lipid parameters in type 2 diabetic patients / S. Sen, S. Sinha, K.K. Gupta // Int J Basic Clin Pharmacol. 2013. Vol. 2. № 3. 257-263.
17. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients / D.Eurich, D.Weir, S. Majumdar et al. // Circ Heart Fail. 2013. Vol. 6 (3). 395-402.
18. Comparison of effect of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on glycaemic control in patient with type 2 diabetes mellitus / R. Shimpi, P. Patil, V. Kuchake et al. // International Journal of PharmTech Research. 2009. Vol. 1. Is 1. P.5056
19. Comparison of the bioavailability and tolerability of fixed dose combination glimepiride/metformin 2/500mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period, crossover study in healthy, Korean volunteers / N. Gu, B. Kim, H. Rheim et al. // Clin. Ther. 2010. Vol. 32. № 7. 1408-1418.
20. Davis S. S. Formulation strategies for absorption windows // Drug Discovery Today. 2005. Vol.10. № 4. P. 249-257.
21. Davis. S. The Role of Glimepiride in the Effective Management of Type 2 Diabetes // Journal of Diabetes and its Complications. 2004. Vol. 18. № 6. P. 367-376.
22. Determination of Glimepiride in Pharmaceutical Formulations Using High-Performance Liquid Chromatography and First-Derivative Spectrophotometric Methods / I.U. Khan, F. Aslam, M. Ashfaq at al. // Journal of Analytical Chemistry. 2009. Vol. 64. № 2. P. 171-175.
23. Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology / H.G. Vogel, H. Vogel, J. Maas et al. Springer Science & Business Media, 2011. 564 p.
24. Effect of Exenatide, Sitagliptin, or Glimepiride on ?Cell Secretory Capacity in Early Type 2 Diabetes / L. Gudipaty, N. Rosenfeld, C. Fuller et al. // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 9. P. 2451-2458.
25. Effectiveness of Metformin on Weight Loss in NonDiabetic Individuals with Obesity / C. Seifarth, B. Schehler, H. Schneide // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2013. Vol. 121. P. 27-31.
26. Effects of Metformin, Glimepiride and their Combination on Glycemia and Lipid Profile of NIDDM Patients / H.D. Najim, I.A. Majeed, A.M. Rahmah // International Journal of Advances pharmacy, biology and chemistry. 2013. Vol. 2 (2) P. 323-327.
27. Effects of selected antidiabetics on weight loss A retrospective database analysis / K. Kostev, J. Rex., T. Rockel et al. // Primary Care Diabetes. 2015. Vol. 9, № 1. P. 74-77.
28. Efficacy and safety of glimepiride plus metformin in a single presentation, as combined therapy, in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure to glibenclamide, as monotherapy / M. Gonzalez-Ortiz, E. Martinez-Abundis, Grupo para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus con Combinaciones // Rev Invest Clin. 2004. Vol. 56(3). P. 327333.
29. Efficacy and safety of glimepiride/metformin sustained release once daily vs. glimipiride/metformin twice daily in patients with type 2 diabetes. / Y.C. Hwang, M. Kang, C.W. Ahn et al. // Int. J. Clin. Pract. 2013. Vol. 67. № 3. P. 236-243.
30. Efficacy of glimepiride/metformin fixed dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low dose metformin monotherapy: A randomized open-label, parallel group, multicenter study in Korea / H.S. Kim, D.M. Rim, B.S. Cha et al. // J. Diabetes Invest. 2014. Vol. 5. № 6. P. 701-708.
31. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus nonobese diabetic patients. U.A. Shukla, E.M. Chi, K.H. Lehr. // Ann Pharmacother. 2004. Vol.38. № 1. P. 3035.
32. Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations / A. Basit, M. Riaz, A. Fawwad // Vascular Health and Risk Management. 2012. Vol. 8. P. 463-472.
33. IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 6th Edition revision 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: http://www.idf.org/diabetesatlas
34. Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence / M.S. Lopez, M.S. Janice, A. Kathy, R.A. Bailey et al. // Patient Preference & Adherence. 2014. Vol. 8. P. 683-685.
35. Kabadi U.M. Comparative efficacy between glimepiride and metformin in preventing progression of prediabetes to type 2 diabetes // Journal of Diabetes Mellitus. 2013. Vol.3. № 3. P. 129-133.
36. Kimmel B., Inzucchi S.E. Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update // Clinical Diabetes 2005. Vol. 23. № 2. P. 64-76.
37. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / The Diabetes Prevention Program Research Group // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 4. P. 731-737.
38. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al. //Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140-149.
39. MassiBenedetti M. Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience // Clin. Ther. 2003. Vol.25. № 3. P. 799-816.
40. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics / L. Gong, S. Goswami, M. Kathleen et al. // Pharmacogenet Genomics. 2012. Vol. 22. № 11. P. 820827.
41. Morishita M., Peppas N. Advances in oral drug delivery: improved bioavailability of poorly absorbed drugs by tissue and cellular optimization // Advanced Drug Delivery Reviews. 2012. Vol. 64. Is. 6. P. 479-486.
42. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis /H. Simpson, J. Lee, S. Choi //The Lancet. Diabetes&Endocrinology. 2015. Vol. 3. № 1. P. 43-51.
43. Oral lipid-based drug delivery systems an overview. /S. Kalepu, M. Manthina, V. Padavala //Acta Pharmaceutica Sinica B. 2013. Vol. 3. Is. 6. P. 361–372.
44. Pharmacokinetics of a fixed-dose glimepiride/sustained-release metformin combination / K.P. Kim, K.S. Lim, B.H. Kim et al. //Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2012. Vol.50. № 2. P. 142-149.
45. Pharmacokinetics of Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, and Glimepiride Following Co-administration in Healthy Volunteers: A Randomised, Openlabel, Crossover Study / J. Macha, M. Mattheus, S. Pinnetti at al. //Journal of Diabetes Research and Clinical Metabolism. 2012. Vol. 1. P. 114.
46. Possible effects of glimepiride beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes: a preliminary report / I. Nakamura, J. Oyama, H. Komoda et al. // Cardiovascular Diabetology. 2014. Vol. 13. Is.15.
47. Ratnaparkhi M.P., Gupta J.P. Sustained Release Oral Drug Delivery System // International Journal of Pharma Research & Review. 2013. № 2(3). P.1121.
48. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus // Drugs. 2004. Vol. 64. P. 1339-1358.
49. Rojas L., Gomes M. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes // Diabetology & Metabolic Syndrome. 2013. Vol.5. № 6. P. 115.
50. Svacina S. Глимепирид – больше чем препарат сульфонилмочевины // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 3233.
51. Tolerability of prolongedrelease metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin results from four UK centres. / M. Feher, M. Al-Mrayat, J. Brake et al. // Diabetes and Vascular Disease Research 2007. Vol. 7. P. 225-228.
52. Vashist A., Ahmad S. Hydrogels: smart materials for drug delivery // Orient. J. Chem. 2013. Vol. 29. № 3. P. 861-870.