

Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах

Е.Н. Саверская^{1✉}, l.saverskaya@mail.ru, Е.О. Кокшарова², С.М. Носков³, П.Г. Заикин⁴, В.В. Банко⁴, А.Н. Арефьева⁴

¹ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

³ Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

⁴ ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А

Резюме

Введение. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт имеет большой потенциал в улучшении постпрандиальной гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа за счет своих фармакологических характеристик. Разработка и производство биосимиляров повышают доступность современных инсулинов для пациентов.

Цель. Оценить сопоставимость профилей фармакокинетики и фармакодинамики инсулина аспарт GP40311 (тестируемый биосимилар отечественного производства) и референсного препарата (производства Дании) в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа у здоровых добровольцев и стабильность нового сверхбыстродействующего биосимиляра при использовании для непрерывной подкожной инфузии в инсулиновых помпах.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование оценки фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности тестируемого биосимиляра GP40311 отечественного производства и референсного препарата, произведенного в Дании, в форме раствора для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл. Исследование проведено в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа с участием 36 здоровых добровольцев. Изучение стабильности, точности дозирования и склонности к катетерной окклюзии отечественного препарата для непрерывной подкожной инфузии проведено с использованием нескольких типов инсулиновых помп гравиметрическим методом в течение 72 ч. Точность дозирования определяли при минимальной и максимальной болюсной дозе, оценку стабильности – по показателям pH и количественного содержания инсулина аспарт. Оценку количественного содержания инсулина и примесей осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты и обсуждение. Полученный 90%-й доверительный интервал для отношения средних геометрических значений основных показателей фармакокинетики ($AUC_{ins,0-t}$ и $C_{ins,max}$) инсулина аспарт тестируемого и референсного препаратов соответствовал допустимым значениям 80,00–125,00%, что указывало на их биосимилярность. При оценке фармакодинамики показана сопоставимость параметров действия. Безопасность исследуемых препаратов сопоставима. Отечественный инсулин аспарт соответствовал нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям: pH, количественное определение инсулина аспарт, содержание примесей. Установлена точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании препарата в помпах.

Заключение. Исследуемые препараты признаны биоаналогичными и одинаково безопасными. Отечественный инсулин аспарт соответствует нормам спецификации и может использоваться в различных видах помп.

Ключевые слова: сахарный диабет, клиническое исследование, биосимилар, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-метод, инсулин аспарт, помпа, окклюзия

Для цитирования: Саверская ЕН, Кокшарова ЕО, Носков СМ, Заикин ПГ, Банко ВВ, Арефьева АН. Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах. *Медицинский совет.* 2024;18(1):135–142. <https://doi.org/10.21518/ms2024-023>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of biosimilar assessing of insulin aspart preparations of Russian and foreign production using the hyperinsulinemic euglycemic clamp method and studying the use of a new ultra-fast-acting Russian biosimilar in pumps

Elena N. Saverskaya^{1✉}, Lsaverskaya@mail.ru, Ekaterina O. Koksharova², Sergey M. Noskov³, Pavel. G. Zaikin⁴, Veniamin V. Banko⁴, Anna N. Arefeva⁴

¹ Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

³ Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia

⁴ Farm-Holding CJSC; 34A, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia

Abstract

Introduction. Ultra-fast-acting insulin aspart has great potential for improving postprandial glycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus due to its pharmacological characteristics. The development and production of biosimilars are increasing the availability of modern insulins for patients.

Aim. To evaluate the comparability of the pharmacokinetics and pharmacodynamics profiles of insulin aspart GP40311 (tested biosimilar of domestic production) and the reference drug (produced in Denmark) under conditions of a hyperinsulinemic euglycemic clamp in healthy volunteers. To evaluate the stability of a new ultrafast-acting biosimilar when used for continuous subcutaneous infusion in insulin pumps.

Materials and methods. Double-blind, randomized, crossover study assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of the tested biosimilar GP40311 of domestic production and the reference drug produced in Denmark, in the form of a solution for intravenous and subcutaneous administration of 100 IU/ml, the study was conducted under conditions of a hyperinsulinemic euglycemic clamp with the participation of 36 healthy volunteers. A study of the stability, dosing accuracy and tendency to catheter occlusion of a domestic drug for continuous subcutaneous infusion was carried out using several types of insulin pumps using the gravimetric method for 72 hours. Dosing accuracy was determined at the minimum and maximum bolus dose, stability was assessed by pH and quantitative insulin content aspart. The quantitative content of insulin and impurities was assessed by high-performance liquid chromatography.

Results and discussion. The 90% confidence interval for the ratio of geometric mean values of the main parameters of pharmacokinetics ($AUC_{ins,0-t}$ and $C_{ins,max}$) of insulin aspart test and reference drugs corresponded to the acceptable values of 80.00–125.00%, which indicated their biosimilarity. When assessing PD, the comparability of action parameters is shown. The safety of the study drugs is comparable. Domestic insulin aspart met the specification standards when used for continuous subcutaneous infusion according to physicochemical parameters: pH, quantitative determination of insulin aspart, impurity content. The accuracy of dosing and the absence of occlusions in systems for 72 hours when using the drug in pumps have been established.

Conclusion. The study drugs were found to be biosimilar and equally safe. Domestic insulin aspart meets specification standards and can be used in various types of pumps.

Keywords: diabetes mellitus, clinical trial, biosimilar, hyperinsulinemic euglycemic clamp method, insulin aspart, pump, occlusion

For citation: Saverskaya EN, Koksharova EO, Noskov SM, Zaikin PG, Banko VV, Arefeva AN. Results of biosimilar assessing of insulin aspart preparations of Russian and foreign production using the hyperinsulinemic euglycemic clamp method and studying the use of a new ultra-fast-acting Russian biosimilar in pumps. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):135–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-023>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ультракороткие аналоги инсулина широко используются в клинической практике в лечении сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типа для контроля постпрандиального уровня сахара в крови [1]. Чем лучше экзогенный инсулин имитирует физиологическую секрецию, тем эффективнее удастся достичь адекватного гликемического профиля. Необходимость в препаратах инсулина,

которые бы лучше имитировали секрецию эндогенного инсулина, привела к разработке сверхбыстродействующего инсулина аспарт (Фиасп®, «Ново Нордиск А/С», Дания) [2]. Этот препарат обеспечивает более быстрый эффект влияния на уровень гликемии после подкожного введения в сравнении с ультракоротким инсулином аспарт за счет наличия в составе никотинамида (витамин В₃), который способствует более быстрому попаданию инсулина в системный кровоток после подкожного

введения. Никотинамид увеличивает долю мономеров инсулина аспарт, а также вызывает транзиторную локальную вазодилатацию, что повышает абсорбцию препарата в месте инъекции [3, 4]. Молекула L-аргинина обеспечивает стабильность лекарственного препарата за счет снижения агрегации инсулина в растворах с высокой ионной силой [5]. Это позволяет пациентам производить инъекции инсулина непосредственно перед едой или сразу после приема пищи [6]. С учетом фармакокинетических особенностей сверхбыстродействующего инсулина представляется логичным его применение в помповой инсулинотерапии для достижения лучших результатов в компенсации СД [7]. Проведенные ранее исследования показали, что фармакологический профиль сверхбыстродействующего инсулина аспарт при постоянной подкожной инфузии обеспечивал более раннее начало действия и, соответственно, снижение уровня глюкозы, что приближает его действие к физиологическим процессам секреции инсулина у здоровых людей во время употребления пищи [8, 9].

Проблема доступности зарубежных лекарственных препаратов дает стимул российским фармацевтическим компаниям разрабатывать и выводить на рынок разные по спектру действия биоаналоги инсулина [10]. Отечественное производство позволяет увеличить надежность обеспечения пациентов препаратами, увеличить конкуренцию производителей, повысить доступность препаратов инсулина для людей с СД. В связи с этим фармацевтической компанией ООО «ГЕРОФАРМ» был разработан биоаналог сверхбыстродействующего инсулина аспарт – РинФаст® Ник. Наличие в составе никотинамида приводит к более быстрому началу действия инсулина после введения, в качестве компонента для обеспечения стабильности молекулы используется L-лизина моногидрохлорид.

В соответствии с принятыми как за рубежом¹, так и в России² нормативными требованиями к изучению фармакологических свойств биосимиляров инсулина было проведено клиническое исследование методом гиперинсулинемического зугликемического клэмпа (ГЭК) [11]. Сравнительное исследование фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и безопасности позволяет выявить возможные различия оригинального препарата и его биоаналога³.

Цели исследования:

1) оценка ФК- и ФД-параметров действующих веществ препаратов GR40311 (РинФаст® Ник) и Фиасп® у здоровых добровольцев после однократного подкожного введения;

2) проведение сравнительного анализа ФК- и ФД-параметров действующих веществ препаратов GR40311 (РинФаст® Ник) и Фиасп®;

3) оценка безопасности и переносимости (включая местную) исследуемых препаратов в рамках настоящего исследования.

Данное исследование было направлено на оценку стабильности биосимиляра РинФаст® Ник при использовании непрерывной подкожной инфузии в инсулиновых помпах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование было проведено в исследовательских центрах Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (Москва) и Клинической больницы №3 (Ярославль). Условием для проведения являлось разрешение Минздрава России №371 от 06.06.2022 и одобрение исследования советом по этике: выписка из протокола заседания совета по этике №308 от 19.04.2022, получено одобрение локальных этических комитетов (Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, протокол №14 от 29.07.2022; Клиническая больница №3, протокол №159 от 04.08.2022).

Дизайн исследования: проведено двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование ФК и ФД с участием 36 добровольцев мужского пола европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным диагнозом «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования с индексом массы тела 18,5–27,0 кг/м². Перед началом исследования было получено письменное информированное добровольное согласие каждого участника исследования.

Клиническая фаза исследования состояла из этапа скрининга, двух периодов ГЭК, отмывочного периода между ними продолжительностью до 14 дней и заключительного визита. Рандомизацию добровольцев осуществляли непосредственно на базах клинических центров. Добровольцы были рандомизированы 1 : 1 в одну из двух групп: 1-я, получившая во время 1-го периода исследования тестируемый препарат, во время 2-го периода – препарат сравнения, и 2-я, получившая препараты в обратной последовательности.

Процедура ГЭК проводилась натощак с периодом воздержания от приема пищи не менее 10 ч. За 60 мин до инъекции исследуемого препарата производили трехкратный забор крови для определения базального уровня глюкозы. При соответствии уровня глюкозы в крови целевому диапазону 4,4–5,6 ммоль/л (80–100 мг/дл) как минимум в двух последних временных точках до инъекции исследуемого препарата доброволец проходил процедуру ГЭК. В область подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки однократно вводили исследуемый препарат в дозе 0,3 МЕ/кг. При выходе концентрации глюкозы в крови из целевого диапазона начинали управляемую инфузию раствора

¹ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.

² Решение №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89; Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/565687356>.

³ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non-clinical-and-clinical-issues-revision-1_en.pdf.

глюкозы для поддержания целевого уровня глюкозы в плазме. Контроль и коррекцию скорости инфузии глюкозы по показателям гликемии производили каждые 5 мин в течение всего исследования. Длительность ГЭК не превышала 8 ч. Во время каждого ГЭК у всех участников через определенные промежутки времени отбирали образцы венозной крови объемом 9 мл для оценки концентрации инсулина аспарт. Определение концентраций действующего вещества исследуемых препаратов (инсулина аспарт) в плазме крови субъектов было выполнено методом иммуноферментного анализа с хемилюминесцентным детектированием по заранее валидированной методике.

Безопасность сравниваемых препаратов оценивали на протяжении всего исследования – с момента первого введения исследуемого препарата по возникновению и развитию нежелательных явлений (НЯ), регистрируемых прежде всего по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, результатам оценки жизненно важных показателей, лабораторного и инструментального обследований.

Статистический анализ был проведен с помощью языка статистического программирования R (версия 3.6.3). Дисперсионный анализ (ANOVA) и рассчитанные на его основе 90%-е доверительные интервалы (ДИ) были приведены для логарифмически преобразованных параметров: суммарная площадь под кривой (AUC) «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы биоматериала с определяемой концентрации активного вещества ($AUC_{ins,0-t}$), максимальная концентрация инсулина в крови за период наблюдения ($C_{ins,max}$).

После получения данных по биоэквивалентности препаратов было проведено исследование стабильности и точности дозирования препарата РинФаст® Ник при использовании в инсулиновых помпах. Комплекс данных исследований проводился в испытательной аналитической лаборатории ЗАО «Фарм-Холдинг» (Санкт-Петербург). В исследовании было задействовано 4 серии лекарственного препарата РинФаст® Ник, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 Ед/мл, ООО «ГЕРОФАРМ», Россия. В процессе исследования использовали комплектующие (резервуар и набор для инфузии, включающий трубку и канюлю), применимые совместно с соответствующими системами для непрерывной подкожной инфузии, с которыми происходит непосредственный контакт лекарственного препарата во время использования инсулиновой помпы.

В исследовании были использовали инсулиновые помпы MiniMedTM 640G Medtronic MiniMed, США), MiniMed Paradigm REAL-Time (с системой постоянного мониторингирования уровня глюкозы, Medtronic MiniMed, США) и система для самоконтроля глюкозы в крови с возможностью введения инсулина Accu-Chek® Combo (Roche Diabetes Care GmbH, ФРГ).

Оценку точности дозирования и склонности к катетерной окклюзии проводили гравиметрическим методом

в течение 72 ч⁴. Точность дозирования сверхбыстродействующего ультракороткого инсулина определяли при минимальной (0,1 ЕД) и максимальной (75 ЕД) болюсной дозе для помпы MiniMedTM 640G, рекомендованной производителем, при минимальной (0,1 ЕД) и максимальной (25 ЕД) дозе для помп MiniMed Paradigm REAL-Time и Accu-Chek® Combo. Период исследования склонности к образованию катетерной окклюзии составлял 72 ч при базальной скорости введения инсулина 1,0 ЕД/ч. Время исследования определялось рекомендациями производителя о смене катетера и резервуара каждые 3 дня (72 ч)⁵.

Оценку стабильности препарата РинФаст® Ник при использовании для непрерывной подкожной инфузии проводили по показателям pH и количественного содержания инсулина аспарт. Кроме того, был выполнен анализ растворов непосредственно после заполнения резервуара помпы, а также входной контроль. Таким образом, исследование одной серии препарата включало 5 точек.

Оценку количественного содержания инсулина, родственных примесей и примесей, превышающих массу молекулы аспарт, осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности в клиническом исследовании по оценке ФК, ФД и безопасности исследуемых препаратов были скринированы 40 добровольцев мужского пола, из которых 36 соответствовавших критериям включения были рандомизированы и прошли процедуры ГЭК. Медиана возраста участников исследования составила 29,5 года (*рис. 1*).

На *рис. 2* представлены усредненные профили ФК-кривых действующего вещества тестируемого препарата и препарата сравнения (инсулин аспарт) в плазме крови добровольцев в линейных координатах.

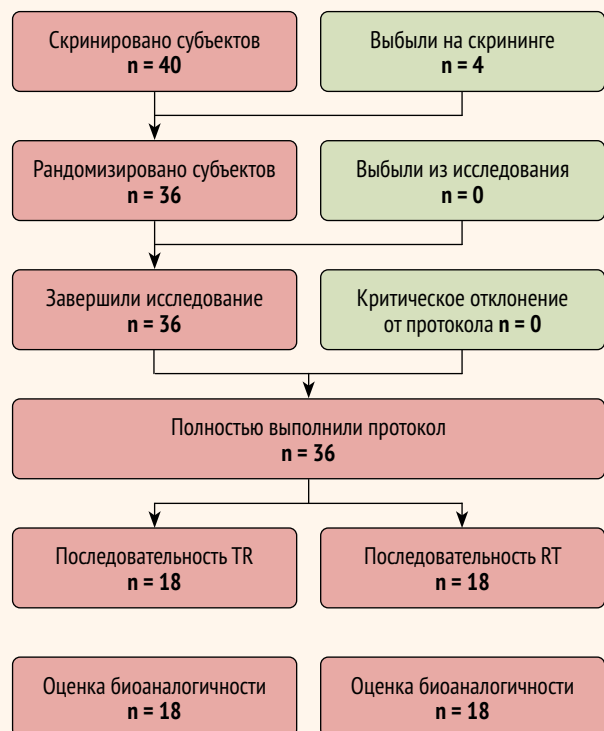
90%-е доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений основных ФК-параметров действующего вещества тестируемого препарата и препарата сравнения составили: для $AUC_{ins,0-t}$ – 97,45–109,71%, для $C_{ins,max}$ – 105,66–123,15%. Полученный 90%-й доверительный интервал для инсулина аспарт лежит в установленных допустимых пределах 80,00–125,00%. Следовательно, препараты GP40311, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), и Фиасп®, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл («Ново Нордиск А/С», Дания), являются биоаналогичными (биоподобными) (*табл. 1*).

В ходе оценки ФД показателей (t , GIR_{max} , $AUCGIR0-1$, $AUCGIR0-3$, $AUCGIR0-5$, $tGIR_{max}$ и $tGIR_{lag}$) была доказана сопоставимость параметров действия тестируемого

⁴ ГОСТ Р МЭК 60601-2-24-2017. Изделия медицинские электрические. Часть 2–24. Частные требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик к насосам и контроллерам инфузионным. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200146757>.

⁵ Система Акку-чек Комбо. Режим доступа: <https://www.accu-check.ru/insulinovye-pompy/sistema-akku-check-kombo>.

- **Рисунок 1.** Блок-схема распределения добровольцев в исследовании
- **Figure 1.** Flow diagram of volunteer distribution through the study



T – тестируемый препарат; R – референтный препарат.

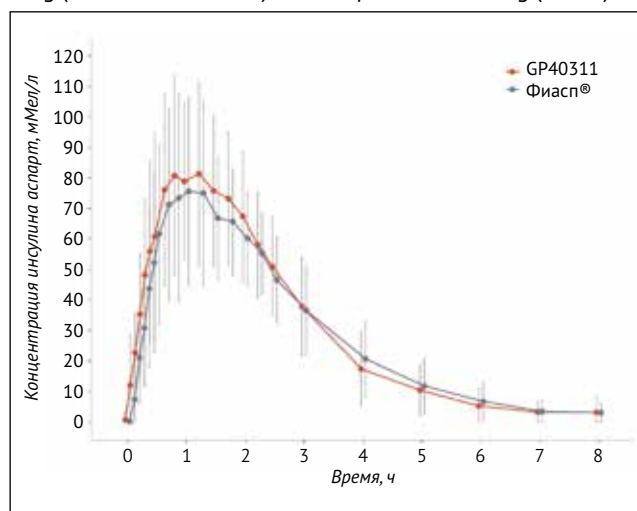
и референтного препаратов. Графическое представление данных демонстрирует, что усредненные ФД-профили тестируемого препарата и препарата сравнения имеют совпадающие формы (рис. 3).

Результат анализа данных о безопасности при однократном введении препаратов GP40311 (РинФаст® Ник) и Фиасп® показал, что существенных различий в возникновении НЯ не было зарегистрировано. Связь с применением препарата исследования была в 1 случае определенная (в группе препарата Фиасп®), в 4 случаях при использовании препарата сравнения Фиасп® и 3 случаях при использовании тестируемого препарата инсулин РинФаст® Ник – вероятная. Все НЯ были легкой степени тяжести и завершились выздоровлением без осложнений. Серьезные НЯ не были зарегистрированы.

Таким образом, препараты РинФаст® Ник, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), и Фиасп®, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл («Ново Нордиск А/С», Дания), признаны биоаналогичными и одинаково безопасными.

В соответствии с современными регуляторными практиками в отношении биоаналогов инсулинов как в России [11], так и за рубежом доказательство биоэквивалентности биосимиляра с референтным препаратом в ходе ГЭК позволяет экстраполировать на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению оригинального препарата показания и противопоказания,

- **Рисунок 2.** Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация – время» тестируемого препарата GP40311 (инсулин РинФаст® Ник) и препарата сравнения Фиасп® (n = 36)
- **Figure 2.** Averaged concentration-time curves of GP40311 test drug (RinFast® Nik insulin) and Fiasp® reference drug (n = 36)



- **Таблица 1.** Значения рассчитанного 90%-го доверительного интервала для показателей $AUC_{ins,0-t}$ и $C_{ins,max}$ инсулина аспарт

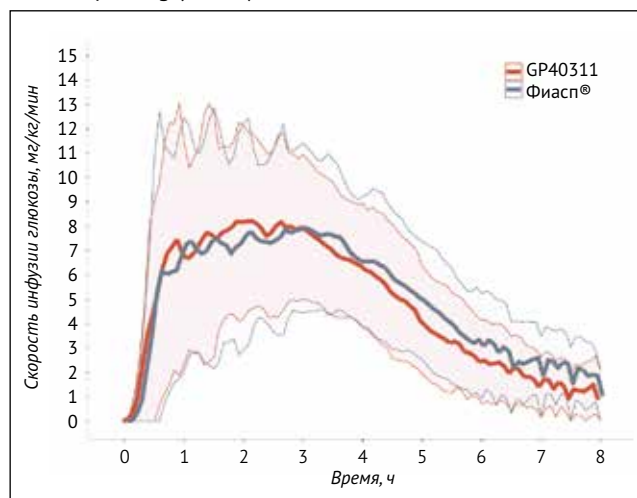
● **Table 1.** Computed 90% confidence interval values for $AUC_{ins,0-t}$ and $C_{ins,max}$ of insulin aspart

Параметр	Отношение геометрических средних T/R	90%-й ДИ		Допустимые значения для 90%-го ДИ	CV, %
		нижняя граница	верхняя граница		
$AUC_{ins,0-t}$	1,03	97,45	109,71	80–125	14,96
$C_{ins,max}$	1,14	105,66	123,15	80–125	19,4

Примечание. ДИ – доверительный интервал; T – тестируемый препарат; R – референтный препарат; CV – коэффициент вариации.

- **Рисунок 3.** Усредненные фармакодинамические профили после подкожного введения тестируемого препарата GP40311 (инсулин РинФаст® Ник) и препарата сравнения Фиасп® (n = 36)

● **Figure 3.** Averaged pharmacodynamic profiles after subcutaneous injection of GP40311 test drug (RinFast® Nik insulin) and Fiasp® drug (n = 36)



нежелательные реакции и применение у особых групп пациентов. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМА)⁶ и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)⁷. Проведенное исследование, доказавшее биоэквивалентность препаратов РинФаст® Ник и Фиасп®, также полностью соответствует требованиям в отношении экстраполяции данных по клинической эффективности и безопасности и исключает необходимость исследования препарата РинФаст® Ник в детской популяции.

В результате дальнейшего исследования инсулина РинФаст® Ник было показано, что для инсулиновых помп MiniMedTM 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time максимальное отклонение от номинального значения минимального болюса составило не больше 5,0%, для помпы Accu-Chek® Combo – 10,0%. Максимальное отклонение от номинального значения максимального болюса для инсулиновых помп MiniMedTM 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time составило не больше 4,0%, для помпы Accu-Chek® Combo – 5,0% (табл. 2). Относительная погрешность объемной скорости потока для инсулиновой помпы MinimedTM 640G составила 2,8%, для помпы Minimed Paradigm® REAL-Time – 3,3% и для Accu-Chek® Combo – 3,8%.

В процессе исследования инсулина РинФаст® Ник при использовании в помпе Accu-Chek® Combo значения pH находились в пределах спецификации на исследуемый препарат, отклонение среднего показателя в каждой серии лекарственного препарата не превышало 0,81%. При использовании исследуемого инсулина в помпах MiniMedTM 640G, MiniMed Paradigm® REAL-Time значения pH также соответствовали заявленным нормативам, а отклонение среднего показателя не превышало 1,18%.

Согласно нормативной документации на лекарственный препарат РинФаст® Ник, количественное содержание

инсулина аспарт должно находиться в пределах от 95 до 105 ЕД/мл. Содержание B28-isoAsp инсулина аспарт должно быть не более 2,5%, сумма примесей дезамидо-производных инсулина аспарт (включая A21Asp инсулин аспарт, B3isoAsp инсулин аспарт) – не более 5,0%, другие родственные примеси – не более 3,5%.

В процессе исследования при использовании в помпах Accu-Chek® Combo, MiniMedTM 640G, MiniMed Paradigm® REAL-Time полученные значения по всем показателям находились в пределах спецификации на исследуемый препарат. Относительное стандартное отклонение (RSD) по показателю количественного определения инсулина аспарт при использовании в помпе MiniMedTM 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time не превышало 0,83%, в помпе Accu-Chek® Combo – 1,2% для всех серий.

При исследовании примесей с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу аспарт, в используемых помпах показано, что инсулин РинФаст® Ник стабилен по данному показателю в течение 72 ч. Во время испытания на протяжении 72 ч сигнала опасности окклюзии не было, что позволяет сделать вывод об отсутствии склонности к катетерной окклюзии в течение рекомендованного интервала замены инфузионной системы.

Использование сверхбыстродействующего инсулина аспарт в помпах за счет его улучшенных ФК-характеристик считается перспективным в качестве хорошего контроля постпрандиальной гликемии у пациентов с СД [12–15]. Оригинальный сверхбыстродействующий инсулин аспарт в 6-недельном исследовании показал хорошую совместимость при применении в помпах и отсутствие микроскопически подтвержденных окклюзий инфузионного набора [16]. Результаты проведенного исследования биосимиляра РинФаст® Ник также показали его совместимость с используемыми в клинической практике в нашей стране помпами, что позволит применять его в качестве постоянной подкожной инфузии и обеспечивать лучший контроль постпрандиальной гликемии у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК и ФД с использованием

⁶ European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-and-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-human-insulin-and-insulin-analogues-revision-1_en.pdf.

⁷ Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations: Guidance for Industry. Draft Guidance. Available at: <https://www.fda.gov/media/125484/download>.

● **Таблица 2.** Точность дозирования болюса в помпах с использованием лекарственного препарата РинФаст® Ник

● **Table 2.** Bolus dosing accuracy of pumps using RinFast® Nik drug

Показатель	MiniMedTM 640G		MiniMed Paradigm® REAL-Time		Accu-Chek® Combo	
Номинальный объем болюса, мл	0,001	0,75	0,001	0,25	0,001	0,25
Число измерений, n	25	25	25	25	25	25
Среднее значение массы болюса, г	0,00098	0,7459	0,00098	0,2494	0,00099	0,2480
Среднее значение действительного объема болюса, г	0,00099	0,7432	0,00102	0,249	0,00098	0,2475
Максимальное отклонение от номинального значения минимального болюса, %	5,0	1,0	5,0	2,0	10,0	3,0
Максимальное отклонение от номинального значения максимального болюса, %	4,0	0	4,0	1,0	5,0	4,0

метода ГЭК на здоровых добровольцах препаратов РинФаст® Ник, раствор для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), и Фиасп®, раствор для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл («Ново Нордиск А/С», Дания), доказано, что они являются биоаналогичными, а соответственно, одинаково эффективными и безопасными.

Лекарственный препарат РинФаст® Ник производства ООО «ГЕРОФАРМ» соответствует нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной

инфузии по физико-химическим показателям: pH, количественное определение инсулина аспарт, содержание примесей. Доказана точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании нового биосимиляра в помпах. Эти данные позволяют сделать вывод о возможности использования препарата РинФаст® Ник в инсулиновых помпах.



Поступила / Received 15.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2024

Принята в печать / Accepted 01.02.2024

Список литературы / References

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S90–S102. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>.
2. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):155–172. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00834-5>.
3. Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, Povlsen GK, Seested T, Ribell U et al. Elucidating the Mechanism of Absorption of Fast-Acting Insulin Aspart: The Role of Niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>.
4. Svehlikova E, Mursic I, Augustin T, Magnes C, Gerring D, Jezek J et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Three Different Formulations of Insulin Aspart: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study in Men With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):448–455. <https://doi.org/10.2337/dc20-1017>.
5. Březina K, Duboué-Dijon E, Palivec V, Jiráček J, Křížek T, Viola CM et al. Can Arginine Inhibit Insulin Aggregation? A Combined Protein Crystallography, Capillary Electrophoresis, and Molecular Simulation Study. *J Phys Chem B*. 2018;122(44):10069–10076. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b06557>.
6. Davis A, Kuriakose J, Clements JN. Faster Insulin Aspart: A New Bolus Option for Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(4):421–430. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0696-8>.
7. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(3):178–188. <https://doi.org/10.1002/dmrr.447>.
8. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21–39. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2653>.
9. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Rikte T, Haahr H. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):208–215. <https://doi.org/10.1111/dom.12803>.
10. Каронова ТЛ, Майоров АЮ. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом. *Медицинский совет*. 2022;(10):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
11. Каронова ТЛ, Майоров АЮ. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(10):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
12. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА, Майоров АЮ, Галстян ГР, Викулова ОК. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
13. Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov AY, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
14. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(1):25–33. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0350>.
15. Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(1):57–69. <https://doi.org/10.1586/17434440.2016.1109442>.
16. Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):903–910. <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>.
17. Heise T, Hövelmann U, Zijlstra E, Stender-Petersen K, Jacobsen JB, Haahr H. A Comparison of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties Between Faster-Acting Insulin Aspart and Insulin Aspart in Elderly Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs Aging*. 2017;34(1):29–38. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0418-6>.
18. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L, Bode B. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):145–151. <https://doi.org/10.1177/1932296817730375>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Н. Саверская

Концепция и дизайн исследования – Е.О. Кокшарова, С.М. Носков, П.Г. Заикин

Написание текста – Е.Н. Саверская, А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Сбор и обработка материала – Е.О. Кокшарова, С.М. Носков, П.Г. Заикин

Обзор литературы – Е.Н. Саверская

Перевод на английский язык – Е.Н. Саверская

Анализ материала – Е.О. Кокшарова, С.М. Носков, П.Г. Заикин

Статистическая обработка – Е.О. Кокшарова, С.М. Носков, П.Г. Заикин

Редактирование – Е.Н. Саверская, А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Н. Саверская

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena N. Saverskaya

Study concept and design – Ekaterina O. Koksharova, Sergey M. Noskov, Pavel. G. Zaikin

Text development – Elena N. Saverskaya, Veniamin V. Banko, Anna N. Arefeva

Collection and processing of material – **Ekaterina O. Koksharova, Sergey M. Noskov, Pavel. G. Zaikin**

Literature review – **Elena N. Saverskaya**

Translation into English – **Elena N. Saverskaya**

Material analysis – **Ekaterina O. Koksharova, Sergey M. Noskov, Pavel. G. Zaikin**

Statistical processing – **Ekaterina O. Koksharova, Sergey M. Noskov, Pavel. G. Zaikin**

Editing – **Elena N. Saverskaya, Veniamin V. Banko, Anna N. Arefeva**

Approval of the final version of the article – **Elena N. Saverskaya**

Информация об авторах:

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>; lsaverskaya@mail.ru

Кокшарова Екатерина Олеговна, начальник отдела клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; koksharova.ekaterina@endocrincentr.ru

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, научный консультант, Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61; <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>; noskov03@gmail.com

Заикин Павел Геннадьевич, заведующий испытательной аналитической лабораторией, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; <https://orcid.org/0009-0008-8467-9781>; Pavel.Zaikin@geropharm.com

Банко Вениамин Валерьевич, младший медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>; Veniamin.Banko@geropharm.com

Арефьева Анна Николаевна, медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>; Anna.Arefeva@geropharm.com

Information about the authors:

Elena N. Saverskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy with a Course of Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>; lsaverskaya@mail.ru

Ekaterina O. Koksharova, Head of the Clinical Research Department, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; koksharova.ekaterina@endocrincentr.ru

Sergey M. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Consultant, Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>; noskov03@gmail.com

Pavel. G. Zaikin, Head of Testing Analytical Laboratory, Farm-Holding CJSC; 34A, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8467-9781>; Pavel.Zaikin@geropharm.com

Veniamin V. Banko, Junior Medical Scientific Advisor, Farm-Holding CJSC; 34A, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>; Veniamin.Banko@geropharm.com

Anna N. Arefeva, Medical Scientific Advisor, Farm-Holding CJSC; 34A, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>; Anna.Arefeva@geropharm.com