

Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики

С.М. Носков¹, А.Н. Арефьева², В.В. Банко^{2✉}, Veniamin.Banko@geropharm.com, К.С. Радаева², М.Л. Гевен², О.А. Арчакова³, П.К. Карнакова³, Е.С. Ветрова³, П.А. Карпова³, Т.Н. Комаров^{3,4}, И.Е. Шохин³

¹ Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

² Фарм-Холдинг; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А

³ Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Ожирение является серьезной проблемой здравоохранения в России, где его распространенность растет. Для борьбы с ожирением используют различные методы, включая изменение образа жизни и медикаментозную терапию. Одним из препаратов, применяемых для лечения ожирения, является семаглутид, который стимулирует выработку инсулина и снижает аппетит. Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ.

Цель. Изучить сравнительную фармакокинетику, биоэквивалентность, безопасность и переносимость содержащих семаглутид препаратов GP40331 и Вегови в концентрации 0,68 и 3,2 мг/мл у здоровых добровольцев натошак.

Материалы и методы. Исследования проводили в параллельных группах здоровых добровольцев мужского пола с однократным введением исследуемых препаратов в дозе 0,25 мг (для концентрации 0,68 мг/мл) и 0,5 мг (для концентрации 3,2 мг/мл). Определение концентраций семаглутида в биообразцах сыворотки крови человека осуществляли с помощью метода высокoeffективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты. Было показано, что значения 90%-х доверительных интервалов для отношений геометрических средних основных параметров фармакокинетики семаглутида составляют 90,22–110,29 и 86,48–108,98% для AUC_{0-t} и C_{max} семаглутида в концентрации 0,68 мг/мл и 90,62–115,71 и 92,86–113,51% для AUC_{0-t} и C_{max} семаглутида в концентрации 3,2 мг/мл. Была доказана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов семаглутида.

Заключение. Таким образом, по результатам настоящих клинических исследований препараты GP40331 и Вегови в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными.

Ключевые слова: биоэквивалентность, сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, ожирение, глюкагоноподобный пептид-1

Благодарности. Исследование спонсировано ООО «ГЕРОФАРМ».

Для цитирования: Носков СМ, Арефьева АН, Банко ВВ, Радаева КС, Гевен МЛ, Арчакова ОА, Карнакова ПК, Ветрова ЕС, Карпова ПА, Комаров ТН, Шохин ИЕ. Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики. *Медицинский совет.* 2024;18(16):216–222. <https://doi.org/10.21518/ms2024-346>.

Конфликт интересов. А.Н. Арефьева, В.В. Банко и К.С. Радаева являются сотрудниками ЗАО «Фарм-Холдинг» (подразделение ООО «Герофарм»). С.М. Носков – сотрудник учреждения, выполнявшего данное контрактное исследование для ООО «ГЕРОФАРМ». Это никак не повлияло на результаты исследования.

Semaglutide for the treatment of obesity: Results of two open randomized pharmacokinetic studies

Sergey M. Noskov¹, Anna N. Arefeva², Veniamin V. Banko^{2✉}, Veniamin.Banko@geropharm.com, Kseniia S. Radaeva², Maria L. Gefen², Olga A. Archakova³, Polina K. Karnakova³, Evgeniya S. Vetrova³, Polina A. Karpova³, Timofey N. Komarov^{3,4}, Igor E. Shohin³

¹ Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia

² Pharm-Holding; 34A, Svyazi St., Settlement Strelina, St Petersburg, 198515, Russia

³ Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Obesity is a growing public health issue in Russia, increasing the risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and hypertension. Controlling obesity involves lifestyle changes and pharmacotherapy. Semaglutide, an effective obesity treatment, stimulates insulin production and reduces appetite. Developing a generic semaglutide preparation will improve its availability in Russia.

Aim. To study the comparative pharmacokinetics, bioequivalence, safety and tolerability of semaglutide products GP40331 and Wegovy using concentrations of 0.68 and 3.2 mg/ml in healthy volunteers under fasting conditions.

Materials and methods. Bioequivalence studies, conducted per Good Clinical Practice, were open-label, randomized, and involved healthy male volunteers. Subjects received semaglutide at single doses of 0.25 mg (0.68 mg/ml) and 0.5 mg (3.2 mg/ml) under fasting. Bioequivalence was determined by the 90% CI of the ratios of geometric mean values of the primary pharmacokinetic parameters (AUC_{0-t} , C_{max}). Semaglutide concentrations were measured using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Results. The 90% CI values for the ratios of geometric means of the primary PK parameters of semaglutide were 90.22–110.29 and 86.48–108.98% (0.68 mg/ml) and 90.62–115.71 and 92.86–113.51% (3.2 mg/ml). Comparable safety was proven for both concentrations.

Conclusion. GP40331 and Wegovy at 0.68 and 3.2 mg/mL are bioequivalent and equally safe.

Keywords: bioequivalence, diabetes, cardiovascular risk, obesity, glucagon-like peptide-1

Acknowledgments. The study was funded by GEROPHARM LLC.

For citation: Noskov SM, Arefeva AN, Banko VV, Radaeva KS, Gefen ML, Archakova OA, Karnakova PK, Vetrova ES, Karpova PA, Komarov TN, Shohin IE. Semaglutide for the treatment of obesity: Results of two open randomized pharmacokinetic studies. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):216–222. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-346>.

Conflict of interests. Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Kseniia S. Radaeva is an employee of Pharm-Holding CJSC (a spin-off of Geropharm LLC). Sergey M. Noskov is an employee of the health-care facility that performed this study under contract with GEROPHARM LLC. That did not affect the results of the study in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является мультифакториальным заболеванием и выступает в качестве ведущей причины увеличения сердечно-сосудистого риска как напрямую, так и опосредованно через увеличение риска возникновения дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии и расстройств сна. При этом чем больше индекс массы тела (ИМТ), тем выше риск заболеваемости и смертности как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от других причин. Снижение ИМТ уменьшает риск развития СД2, артериальной гипертензии, черного акантоза, депрессии и др. [1].

Некоторые исследователи считают ожирение глобальной эпидемией, учитывая, что мировая распространенность по данным Всемирной организации здравоохранения на 2016 г. составила 29% взрослого населения. По данным российских исследователей, среди мужчин распространенность ожирения возросла с 10,8 в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., среди женщин – с 26,4 до 31,8% соответственно, что отражает общемировой тренд [2].

Секретируемый L-клетками тонкой кишки глюкагоноподобный пептид (ГПП-1) является инкретиновым гормоном и снижает уровень глюкозы в крови, стимулируя дозозависимую секрецию инсулина. Дополнительными эффектами являются замедление опорожнения желудка, снижение аппетита и тяги к жирной высококалорийной пище, а также улучшение контроля над порцией принятой пищи [1].

В связи с этим в клинической практике стали применять воспроизведенные агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1), к которым относится семаглутид. Его особенностями стали длительный период полувыведения и высокая устойчивость к действию дипептидилпептидазы-4. Изначально семаглутид был зарегистрирован в качестве гипогликемического средства для лечения СД2, однако

уже на этапе дорегистрационных клинических исследований были обнаружены его преимущества в отношении снижения массы тела. В связи с этим после проведения дополнительных клинических исследований семаглутид был зарегистрирован в широком диапазоне концентраций, что позволило вводить более высокую дозу с целью достижения оптимального терапевтического эффекта в отношении снижения массы тела. Применение семаглутида в дозе 2,4 мг (Вегови) на фоне увеличения физической активности и низкокалорийной диеты было связано с клинически значимой и устойчивой потерей массы тела в среднем на 14,9%, при этом более 75% участников достигли потери массы тела не менее 5% [3]. Применение семаглутида в дозе 0,25 мг является необходимой частью периода титрации до терапевтических доз, так как позволяет снизить вероятность развития и тяжесть нежелательных явлений, в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В России лираглутид – единственный одобренный препарат из группы аГПП-1 для терапии ожирения. Семаглутид впервые сравнили с лираглутидом в исследовании STEP 8, проведенном с 2019 по 2021 г. Результаты показали, что у пациентов с избыточной массой тела или ожирением без СД терапия семаглутидом привела к большей потере массы тела через 68 нед. по сравнению с терапией лираглутидом в сочетании с рекомендациями по питанию и физической активности [4]. Дополнительно семаглутид показал большую эффективность в отношении снижения массы тела по сравнению с другими представителями группы аГПП-1 (эксенатид, дулаглутид) [5], причем эффект не зависел от выраженности нежелательных явлений со стороны ЖКТ, что позже подтвердилось в результате исследований в условиях реальной клинической практики [6–8].

Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид в широкой линейке концентраций,

является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ, а также значительно эффективнее контролировать массу тела у пациентов с ожирением и избыточной массой тела.

Целью данных исследований являлось изучение сравнительной фармакокинетики (ФК) и биоэквивалентности содержащих семаглутид препаратов GP40331 и Вегови в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл у здоровых добровольцев. Дополнительно в рамках настоящего исследования оценивали безопасность и переносимость исследуемых препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

В каждое из исследований включали здоровых добровольцев – мужчин европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет включительно, ИМТ которых находился в пределах 18,5–29,9 кг/м². Диагноз «здоров» был верифицирован по результатам данных личного и семейного анамнеза, физикального осмотра, а также стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиограмма (ЭКГ) и др.). Важными критериями исключения были: медуллярный рак щитовидной железы, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа в анамнезе (включая семейный), а также хронический или острый панкреатит в анамнезе.

Исследуемые препараты

Тестируемый препарат 1 (T₁, GP40331-0.68) – GP40331, раствор для подкожного введения, 0,68 мг/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия); препарат сравнения 1 (R₁, Вегови-0.68) – Вегови, раствор для подкожного введения, 0,68 мг/мл («Ново Нордиск А/С», Дания). Тестируемый препарат 2 (T₂, GP40331-3.2) – GP40331, раствор для подкожного введения, 3,2 мг/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия); препарат сравнения 2 (R₂, Вегови-3.2) – Вегови, раствор для подкожного введения, 3,2 мг/мл («Ново Нордиск А/С», Дания).

Добровольцы каждого исследования были случайно распределены в одну из двух групп в соотношении 1 : 1. В зависимости от группы для исследуемых препаратов в концентрации 0,68 мг/мл было назначено однократное введение T₁ или R₁ в одинаковой дозе 0,25 мг в область подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. Для исследуемых препаратов в концентрации 3,2 мг/мл было назначено однократное введение T₂ или R₂ в одинаковой дозе 0,5 мг в область подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. Дозы для каждого из исследований были выбраны в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата¹, а также опубликованными данными по ФК и безопасности семаглутида [9].

Дизайн исследования

Исследования для каждой концентрации (0,68 и 3,2 мг/мл) проводили в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации, стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), а также другим законодательством, принятым в РФ и Евразийским

экономическим союзом (ЕАЭС). Условием для проведения данных исследований являлись разрешение Минздрава России №117 от 27.03.2024 г. и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике №355 от 12.03.2024 г.) – для концентрации семаглутида 0,68 мг/мл, а также разрешение Минздрава России №118 от 27.03.2024 г. и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике №355 от 12.03.2024 г.) – для концентрации семаглутида 3,2 мг/мл. Все добровольцы подписали форму информированного согласия до проведения каких-либо процедур.

Оба исследования планировались как открытые, рандомизированные и были проведены в параллельных группах здоровых добровольцев с однократным введением исследуемых препаратов в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл.

Клиническая часть каждого из исследований состояла из скрининга, периода введения исследуемых препаратов и периода последующей оценки ФК-параметров в амбулаторном режиме. Общая продолжительность каждого исследования для добровольцев составляла не более 35 дней.

Конечные точки исследования

В соответствии с целью исследований осуществляли оценку ФК-параметров исследуемых препаратов семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл. К первичным конечным точкам исследований относились:

- C_{max} – максимальная концентрация действующего вещества в крови добровольцев за период наблюдения;
- AUC_{0-t} – площадь под кривой, концентрация действующего вещества, время в интервале от 0 до момента t отбора последней определяемой пробы биоматериала.

Полученные данные использовали для оценки биоэквивалентности.

Оценка фармакокинетических параметров

В ходе исследования был произведен забор 23 проб крови по 6 мл для определения показателей ФК (приблизительно 138 мл). Кроме того, дополнительный забор крови был произведен при скрининге и на заключительном визите – приблизительно 48 мл. Забор биообразцов производили в течение 20 суток после введения исследуемых препаратов.

Определение концентраций семаглутида в биообразцах сыворотки крови человека осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Аналитический диапазон разработанной методики в случае дозы 0,25 мг (для концентрации семаглутида 0,68 мг/мл) составил 0,50–200,00 нг/мл, для дозы 0,5 мг (для концентрации семаглутида 3,2 мг/мл) – 1,00–800,00 нг/мл. Пробоподготовка биообразцов основывалась на способе осаждения белков сыворотки крови смесью ацетонитрила и метанола (70 : 30). В качестве элюентов подвижной фазы были выбраны растворы 0,3% (об.) муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле. Неподвижная фаза была представлена хроматографической колонкой Phenomenex Kinetex C₁₈, 100 × 3,0 мм, 5 мкм (Phenomenex, США). Разделение проб и детектирование анализируемого вещества

¹ Wegovy Product Information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf.

и внутреннего стандарта (лираглутида) проводили в системе ВЭЖХ-МС/МС Nexera XR с тройным квадруполом LCMS-8040 (Shimadzu, Япония).

Разработанная методика ВЭЖХ-МС/МС количественно определения семаглутида в сыворотке крови человека была заранее валидирована в соответствии с требованиями действующих на территории ЕАЭС правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов (утверждены решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.)², а также руководств по валидации биоаналитических методик FDA³ и EMA⁴. Валидация разработанной методики включала оценку следующих параметров: калибровочная кривая, нижний предел количественного определения, правильность, прецизионность, селективность, пригодность стандартного образца, эффект матрицы, степень извлечения, перенос пробы, стабильность.

Оценка безопасности

Начиная с момента введения исследуемых препаратов и на протяжении всего исследования оценивали безопасность (в том числе местную переносимость) сравниваемых препаратов семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл. Жалобы добровольцев, отклонения данных физикального осмотра, результатов оценки жизненно важных показателей (значения артериального давления, частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, аксиллярной температуры тела), а также лабораторных и инструментальных исследований и оценки места инъекции служили основанием для регистрации нежелательных явлений. Перечень лабораторных исследований включал клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Инструментальные исследования представляли собой оценку уровня гликемии с помощью глюкометра, а также ЭКГ.

Статистический анализ

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием классического подхода, основанного на оценке 90%-х доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений ФК-параметров (AUC_{0-t} , C_{max}) для действующего вещества исследуемых препаратов в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл. Препараты считали биоэквивалентными, если границы каждого из оцененных ДИ находились в пределах 80,00–125,00%.

Анализ данных был произведен при помощи языка статистического программирования R (версия не ниже 4.2.2). Дисперсионный анализ (ANOVA) был проведен для логарифмически преобразованных AUC_{0-t} и C_{max} каждой из исследуемых концентраций (0,68 и 3,2 мг/мл). Для первичных и вторичных конечных точек ФК, а также параметров безопасности были рассчитаны показатели описательной статистики.

² Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026107/>.

³ Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry/>.

⁴ Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные

В каждое исследование были скринированы и рандомизированы по 74 здоровых добровольца мужского пола. Все рандомизированные участники завершили исследования согласно процедурам протокола и составили популяцию для анализа биоэквивалентности (PP-популяция). Ни один из добровольцев не выбыл в ходе проведения процедур скрининга, а также в течение исследований по причине критических нарушений протокола и вследствие развития нежелательных явлений (рис. 1).

Фармакокинетика

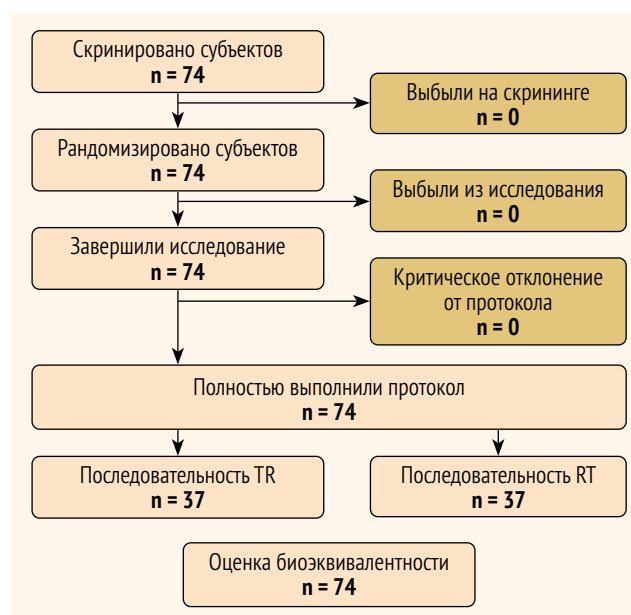
Анализ данных ФК и тестирование гипотезы биоэквивалентности были проведены на PP-популяции для каждого из исследований отдельно. Результаты оценки отношения геометрических средних параметров ФК (AUC_{0-t} , C_{max}) для каждой из концентраций семаглутида исследуемых препаратов, а также 90%-е ДИ для этих отношений представлены в таблице. Было показано, что значения 90%-х ДИ для отношений геометрических средних основных ФК-параметров семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл укладываются в допустимые пределы 80,00–125,00% (рис. 2). Усредненные ФК-профили семаглутида в линейных и полулוגарифмических координатах для концентрации 0,68 и 3,2 мг/мл представлены на рис. 3 и 4 соответственно.

Безопасность

Безопасность оценивали на SAF-популяции (Safety Analysis Set). Согласно протоколу, к SAF-популяции относили добровольцев каждого из проведенных исследований, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов ($T_{1,2}$ или $R_{1,2}$). SAF- и PP-популяции были равны для каждого из исследований и составили 74 рандомизированных добровольца. В ходе проведенных исследований не было зафиксировано нежелательных явлений, клинически

● **Рисунок 1.** Блок-схема распределения субъектов в клиническом исследовании

● **Figure 1.** Flow diagram of subjects in clinical trial



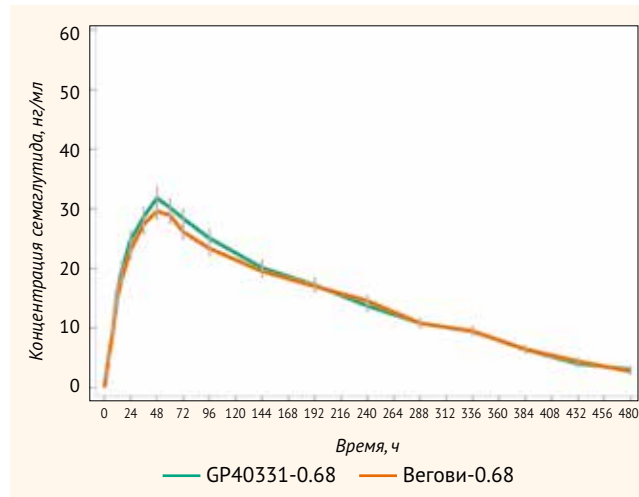
● **Таблица.** Значения рассчитанных доверительных интервалов для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл

● **Table.** Calculated Confidence Intervals for pharmacokinetic primary endpoints of semaglutide at concentrations of 0.68 and 3.2 mg/ml

Параметр	Отношение геометрических средних T/R	90%-е доверительные интервалы		Допустимые значения, %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %	
AUC _{0-t 0,68}	1,00	90,22	110,29	80,00–125,00
C _{max 0,68}	0,97	86,48	108,98	80,00–125,00
AUC _{0-t 3,2}	1,02	90,62	115,71	80,00–125,00
C _{max 3,2}	1,03	92,86	113,51	80,00–125,00

● **Рисунок 3.** Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (0,68 мг/мл) в линейных координатах

● **Figure 3.** Arithmetic mean pharmacokinetic profile on linear scale of semaglutide (GP40331 and Wegovy®) in concentration of 0.68 mg/ml



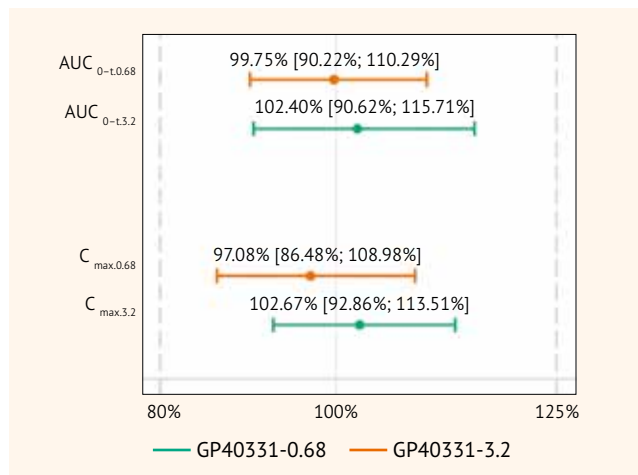
значимых отклонений в анализах крови и мочи, а также нарушений уровня гликемии. Результаты оценки жизненно важных показателей, ЭКГ и физического осмотра оставались в пределах физиологической нормы. Ни у одного из добровольцев не было зафиксировано случаев местной реакции на введение исследуемых препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

GP40331 – воспроизведенный препарат агониста ГПП-1 Вегови, содержащий в качестве активной фармацевтической субстанции семаглутид. Высокая степень сопоставимости GP40331 препарату сравнения в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ была показана в результате всесторонних аналитических исследований, проведенных ООО «ГЕРОФАРМ» в рамках программы исследования семаглутида. Настоящее клиническое исследование I фазы, целью которого являлось изучение ФК и безопасности исследуемых препаратов, стало прямым продолжением данной программы и было

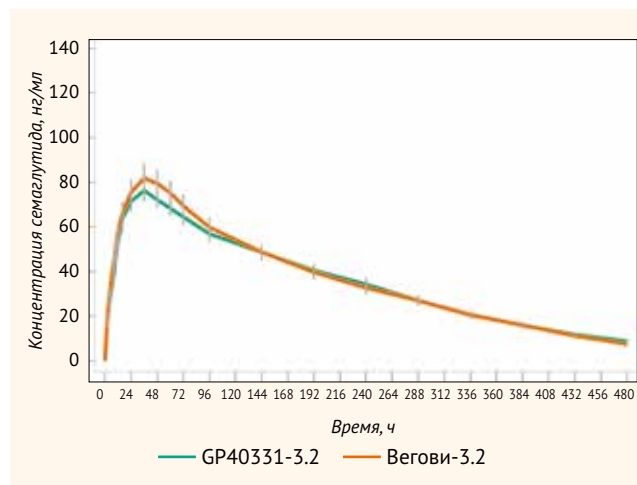
● **Рисунок 2.** 90%-е доверительные интервалы для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл

● **Figure 2.** 90% Confidence Intervals for pharmacokinetic primary endpoints of semaglutide at concentrations of 0.68 and 3.2 mg/ml



● **Рисунок 4.** Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (3,2 мг/мл) в линейных координатах

● **Figure 4.** Arithmetic mean pharmacokinetic profile on linear scale of semaglutide (GP40331 and Wegovy®) in concentration of 3.2 mg/ml



проведено для доказательства биоэквивалентности с точки зрения клинической фармакологии.

Параллельный дизайн для данных исследований был выбран в связи с длительным периодом полувыведения семаглутида (около 1 нед.) [10]. Так, в случае выбора перекрестного дизайна было бы необходимо обеспечить период отмычки в течение 5 и более периодов полувыведения⁵, который в таком случае составил бы как минимум 5 нед., что значительно удлинило бы продолжительность исследования и увеличило бы риск выбывания добровольцев из исследования.

Открытый характер исследований для добровольцев и врача-исследователя был выбран исходя из того, что первичные ФК-точки являются достаточно стабильными

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0085/>.

и устойчивыми к субъективности участников исследования. Несмотря на это, дополнительно была проведена маскировка данных для персонала биоаналитической лаборатории: на пробирках с биообразцами отсутствовали любые отметки, позволяющие установить личность добровольца и название исследуемых препаратов, которые доброволец принимал перед сдачей крови.

С целью доказательства биоэквивалентности исследуемых препаратов и для получения наиболее достоверных данных была выбрана популяция здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Такая популяция наиболее гомогенна, что позволяет снизить межиндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам настоящего клинического исследования препараты GP40331 (ООО «ГЕРО-ФАРМ», Россия) и Вегови («Ново Нордиск А/С», Дания) в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными. Результаты данных исследований позволяют рекомендовать предоставление тестируемого препарата GP40331 в Министерство здравоохранения РФ для получения регистрационного удостоверения.



Поступила / Received 03.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 09.08.2024

Принята в печать / Accepted 11.08.2024

Список литературы / References

1. Anam M, Maharjan S, Amjad Z, Abaza A, Vasavada AM, Sadhu A et al. Efficacy of Semaglutide in Treating Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Cureus*. 2022;14(12):e32610. <https://doi.org/10.7759/cureus.32610>.
2. Алферова ВИ, Мустафина СВ. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
3. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med*. 2022;134(1 Suppl.):5–17. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2147326>.
4. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138–150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>.
5. Lingvay I, Hansen T, Macura S, Marre M, Nauck MA, de la Rosa R et al. Superior weight loss with once-weekly semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists is independent of gastrointestinal adverse events. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001706. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001706>.
6. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):94–105. <https://doi.org/10.1111/dom.14551>.
7. Ghush W, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feris F et al. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2231982. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31982>.
8. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med*. 2022;70(1):5–13. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-001952>.
9. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsbøl J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1381–1390. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0528-2>.
10. Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1529–1538. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0668-z>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Концепция и дизайн исследования – А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Валидационная и аналитическая часть исследования – Т.Н. Комаров, О.А. Арчакова, П.К. Карнакова, П.А. Карпова, Е.С. Ветрова

Организационная часть биоаналитического исследования – И.Е. Шохин, Т.Н. Комаров, О.А. Арчакова

Клиническая часть исследования – С.М. Носков

Написание текста – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, К.С. Радаева, Е.С. Ветрова

Сбор и обработка материала – С.М. Носков, А.Н. Арефьева

Обзор литературы – С.М. Носков, К.С. Радаева, В.В. Банко

Анализ материала – А.Н. Арефьева

Статистическая обработка – М.Л. Gefen

Редактирование – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, С.М. Носков

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, К.С. Радаева, М.Л. Gefen, С.М. Носков, И.Е. Шохин, Т.Н. Комаров, О.А. Арчакова, П.К. Карнакова, Е.С. Ветрова, П.А. Карпова

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko

Study concept and design – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko

Validation and analytical part of the study – Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova, Polina K. Karnakova, Polina A. Karpova, Evgeniya S. Vetrova

Organizational part of the bioanalytical study – Igor E. Shohin, Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova

Clinical part of the study – Sergey M. Noskov

Text development – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Kseniia S. Radaeva, Evgeniya S. Vetrova

Collection and processing of material – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva

Literature review – Sergey M. Noskov, Kseniia S. Radaeva, Veniamin V. Banko

Material analysis – Anna N. Arefeva

Statistical processing – Maria L. Gefen

Editing – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Sergey M. Noskov

Approval of the final version of the article – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Kseniia S. Radaeva, Maria L. Gefen, Sergey M. Noskov, Igor E. Shohin, Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova, Polina K. Karnakova, Evgeniya S. Vetrova, Polina A. Karpova

Информация об авторах:

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

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

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

Радаева Ксения Сергеевна, младший медицинский научный советник, Фарм-Холдинг; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>; Kseniia.Radaeva@geropharm.com

Гефен Мария Леонидовна, старший специалист по биомедицинской статистике, Фарм-Холдинг; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; <https://orcid.org/0009-0000-5882-0114>; Mariia.Gefen@geropharm.com

Арчакова Ольга Александровна, заведующая лабораторией биоаналитических исследований, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>; o.archakova@cpha.ru

Карнакова Полина Константиновна, и. о. старшего химика-аналитика, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-7518-0777>; p.karnakova@cpha.ru

Ветрова Евгения Сергеевна, химик-аналитик, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-2219-5964>; e.vetrova@cpha.ru

Карпова Полина Андреевна, химик-аналитик, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-6777-5976>; p.karpova@cpha.ru

Комаров Тимофей Николаевич, к.фарм.н., директор исследовательского центра, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>; t.komarov@cpha.ru

Шохин Игорь Евгеньевич, д.фарм.н., генеральный директор, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>; i.shohin@cpha.ru

Information about the authors:

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

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

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

Kseniia S. Radaeva, Junior Medical Scientific Advisor, Pharm-Holding; 34A, Svyazi St., Settlement Strelna, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>; Kseniia.Radaeva@geropharm.com

Maria L. Gefen, Senior Specialist in Biomedical Statistics, Pharm-Holding; 34A, Svyazi St., Settlement Strelna, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-5882-0114>; Mariia.Gefen@geropharm.com

Olga A. Archakova, Head of the Laboratory of Bioanalytical Research, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>; o.archakova@cpha.ru

Polina K. Karnakova, Acting Senior Analytical Chemist, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7518-0777>; p.karnakova@cpha.ru

Evgeniya S. Vetrova, Analytical Chemist, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2219-5964>; e.vetrova@cpha.ru

Polina A. Karpova, Analytical Chemist, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6777-5976>; p.karpova@cpha.ru

Timofey N. Komarov, Cand. Sci. (Pharm.), Director of the Research Center, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>; t.komarov@cpha.ru

Igor E. Shohin, Dr. Sci. (Pharm.), Chief Executive Officer, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>