

УДК 615.03:615.72



Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида

А.С. Аметов¹, И.Е. Шохин², Е.А. Рогожина³, Т.Г. Бодрова⁴, М.Е. Невретдинова⁵, П.А. Белый⁴, К.Я. Заславская⁶, В.С. Щербакова⁷, Д.В. Куркин⁴, К.Н. Корянова⁸, Е.С. Мищенко⁸, Э.Ю. Кесова⁹, Е.Д. Козлов⁶, Е.С. Самошкина⁶, Д.Н. Андреев¹⁰, Ю.Г. Казаишвили⁷, С.М. Носков^{11,12}, Л.А. Балыкова⁶

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», 119454, Россия, г. Москва, пр-кт Вернадского, д. 78

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Практика здоровья», 117624, Россия, г. Москва, ул. Скобелевская, д. 1

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁸ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

⁹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127994, Россия, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3.

¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

¹² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3», 150007, Россия, г. Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Получена 25.10.2023

После рецензирования 23.11.2023

Принята к печати 30.11.2023

Для цитирования: А.С. Аметов, И.Е. Шохин, Е.А. Рогожина, Т.Г. Бодрова, М.Е. Невретдинова, П.А. Белый, К.Я. Заславская, В.С. Щербакова, Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Э.Ю. Кесова, Е.Д. Козлов, Е.С. Самошкина, Д.Н. Андреев, Ю.Г. Казаишвили, С.М. Носков, Л.А. Балыкова. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида. *Фармация и фармакология*. 2023;11(4):324-346. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346

© А.С. Аметов, И.Е. Шохин, Е.А. Рогожина, Т.Г. Бодрова, М.Е. Невретдинова, П.А. Белый, К.Я. Заславская, В.С. Щербакова, Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Э.Ю. Кесова, Е.Д. Козлов, Е.С. Самошкина, Д.Н. Андреев, Ю.Г. Казаишвили, С.М. Носков, Л.А. Балыкова, 2023

For citation: A.S. Ametov, I.E. Shokhin, E.A. Rogozhina, T.G. Bodrova, M.E. Nevretdinova, P.A. Bely, K.Ya. Zaslavskaya, V.S. Scherbakova, D.V. Kurkin, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, E.Yu. Kesova, E.D. Kozlov, E.S. Samoshkina, D.N. Andreev, Yu.G. Kazaishvili, S.M. Noskov, L.A. Balykova. Comparative analysis of physicochemical properties, bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic semaglutide. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(4):324-346. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346

Семаглутид является представителем аналогов инкретинового гормона человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и в настоящее время в России используется для лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2; в монотерапии и в комбинированной терапии), в том числе у пациентов с ожирением и избыточной массой тела.

Цель. Провести сравнительную оценку физико-химических свойств, биологической активности, биоэквивалентности и безопасности, включая переносимость и иммуногенность, лекарственного препарата Квинсента® (семаглутид, 1,34 мг/мл, раствор для подкожного введения, ООО «Промомед», Россия) и препарата Оземпик® (семаглутид, 1,34 мг/мл, раствор для подкожного введения, Ново Нордиск А/С, Дания), при введении здоровым добровольцам.

Материалы и методы. Для оценки степени подобия исследуемого препарата Квинсента® (семаглутид, 1,34 мг/мл, раствор для подкожного введения, ООО «Промомед», Россия) с химически синтезированным активным веществом оригинальному (референтному) препарату Оземпик® (семаглутид, 1,34 мг/мл, раствор для подкожного введения, Ново Нордиск А/С, Дания) было проведено сравнительное изучение физико-химических свойств и биологической активности. Для оценки биоэквивалентности исследуемого и референтного препарата было проведено открытое рандомизированное параллельное сравнительное исследование с участием здоровых добровольцев ($n=54$), из них в популяцию для оценки биоэквивалентности вошли 54 участника. Добровольцы были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1 и получали однократно подкожно утром натощак, либо исследуемый препарат (отечественный семаглутид в дозе 0,5 мг), либо референтный препарат (зарубежный семаглутид в дозе 0,5 мг). Концентрацию семаглутида определяли в образцах сыворотки крови с помощью предварительно валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА). Количественное определение антител к семаглутиду в сыворотке крови человека методом ИФА было проведено с помощью фотометра для микропланшетов с использованием готовых предварительно валидированных производителем наборов. Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов делали с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений параметров $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ семаглутида в исходных единицах измерения.

Результаты. Результаты сравнительного анализа исследуемого и референтного препарата демонстрируют сопоставимость физико-химических свойств и биологической активности. Результаты клинического исследования продемонстрировали биоэквивалентность исследуемого препарата и препарата сравнения. Так, фармакокинетические параметры препаратов были сопоставимы между собой: величина $C_{\max}$ для исследуемого препарата составила $42,088 \pm 8,827$ нг/мл, для препарата сравнения Оземпик® данный показатель составил $42,2556 \pm 7,84$. При этом период полувыведения для исследуемого препарата и препарата сравнения составил $168,39 \pm 39,47$ и $157,99 \pm 28,57$ ч, соответственно. Полученные 90%-ные доверительные интервалы для отношения значений $C_{\max}$ и $AUC_{(0-t)}$ исследуемого препарата и референтного препарата составили 90,89–109,15 и 91,66–111,27%, соответственно. Переносимость препаратов у добровольцев была отмечена как хорошая. При проведении исследования не было зафиксировано нежелательных явлений. В течение всего исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. По результатам анализа иммуногенности у добровольцев не были выявлены антитела к семаглутиду российского производства в сыворотке крови, что свидетельствовало об отсутствии иммуногенности препарата.

Заключение. В ходе проведенного исследования была подтверждена сопоставимость физико-химических свойств и биологической активности исследуемого российского препарата с химически синтезированным активным веществом Квинсента® препарату сравнения Оземпик®: диапазон активности исследуемых препаратов находился в пределах 80–120% по отношению к стандартному образцу семаглутида. Показана биоэквивалентность и сходный профиль безопасности, включая иммуногенность и переносимость российского препарата Квинсента® (семаглутид 1,34 мг/мл, ООО «Промомед», Россия) в сравнении с зарубежным препаратом Оземпик® (семаглутид 1,34 мг/мл, Ново Нордиск А/С, Дания).

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1; ГПП-1; биоэквивалентность; фармакокинетика; семаглутид; сахарный диабет 2-го типа, физико-химические свойства, профиль безопасности, биологическая активность

Список сокращений: СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ГК – гликемический контроль; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; HbA1c – гликированный гемоглобин; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; ЭКГ – электрокардиография; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; ДИ – доверительный интервал.

Comparative analysis of physicochemical properties, bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic semaglutide

A.S. Ametov¹, I.E. Shokhin², E.A. Rogozhina³, T.G. Bodrova⁴, M.E. Nevretdinova⁵, P.A. Bely⁴, K.Ya. Zaslavskaya⁶, V.S. Scherbakova⁷, D.V. Kurkin⁴, K.N. Koryanova⁸, E.S. Mishchenko⁸, E.Yu. Kesova⁹, E.D. Kozlov⁶, E.S. Samoshkina⁶, D.N. Andreev¹⁰, Yu.G. Kazaishvili⁷, S.M. Noskov^{11,12}, L.A. Balykova⁶

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russia, 125993

² Limited Liability Company "Center for Pharmaceutical Analytics", 8, Simferopolsky Blvd, Moscow, Russia, 117638

³ MIREA – Russian Technological University, 78, Vernadsky Ave., Moscow, Russia, 119454

⁴ Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University, 4, Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

⁵ Limited Liability Company "Health Practice", 1, Skobelevskaya Str., Moscow, Russia, 117624

⁶ National Research Ogarev Mordovia State University, 68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

⁷ Tver State Medical University, 4, Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁸ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Bldg. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

¹⁰ Russian University of Medicine, 3, Rakhmanovsky Ln., Moscow, GSP-4, Russia, 127994

¹¹ Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutionary Str., Yaroslavl, Russia, 150000

¹² Clinical Hospital No. 3, 61, Mayakovskogo Str., Yaroslavl, Russia, 150007

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Received 25 Oct 2023

After peer review 23 Nov 2023

Accepted 30 Nov 2023

Semaglutide is a representative of analogues of the incretin hormone human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and is currently used in Russia for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM; in monotherapy and in combination therapy), including patients with obesity and overweight.

The aim of the work was to conduct a comparative assessment of the physicochemical properties, a biological activity, bioequivalence and safety, including tolerability and immunogenicity, of the drug Quincent® (semaglutide, 1.34 mg/ml, a solution for a subcutaneous administration, Promomed Rus LLC, Russia) and the drug Ozempic® (semaglutide, 1.34 mg/ml, a solution for a subcutaneous administration, Novo Nordisk A/S, Denmark) when administered to healthy volunteers.

Materials and methods. To assess the degree of similarity of the study drug Quincenta® (semaglutide, 1.34 mg/ml, a solution for a subcutaneous administration, Promomed Rus LLC, Russia) with a chemically synthesized active substance to the original (reference) drug Ozempic® (semaglutide, 1.34 mg/ml, a solution for a subcutaneous administration, Novo Nordisk A/S, Denmark), a comparative study of physicochemical properties and a biological activity was carried out. To assess the bioequivalence of the study drug and the reference drug, an open randomized parallel comparative study with the participation of healthy volunteers ($n=54$), 54 participants of which had been included in the population, was conducted. The volunteers were randomized into 2 groups in a 1:1 ratio, and received a single dose subcutaneously either of the study drug (domestic semaglutide at a dose of 0.5 mg) or the reference drug (foreign semaglutide at a dose of 0.5 mg). The mode of administration was in the morning on an empty stomach. A semaglutide concentration was determined in serum samples using a previously validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. A quantitative determination of antibodies to semaglutide in the human serum by ELISA was carried out with a microplate photometer using ready-made kits pre-validated by the manufacturer. The conclusion about the bioequivalence of the compared drugs was made using an approach based on the assessment of 90% confidence intervals for the ratios of the geometric mean values of the parameters C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ of semaglutide in the measurement original units.

Results. The results of the comparative analysis of the study drug and the reference drug demonstrate the comparability of their physicochemical properties and biological activity. The results of the clinical study demonstrated the bioequivalence of the test drug and the reference drug. Thus, the pharmacokinetic parameters of the drugs were comparable to each other: the $C_{\max}$ value for the study drug was 42.088 ± 8.827 ng/ml, for the reference drug Ozempic® it was 42.2556 ± 7.84 . Herewith, the half-life for the study drug and the reference drug was 168.39 ± 39.47 and 157.99 ± 28.57 hours, respectively. The resulting 90% confidence intervals for the ratio of the $C_{\max}$ and AUC_{0-t} values of the study drug and the reference drug were 90.89–109.15 and 91.66–111.27%, respectively. The tolerability of the drugs in the volunteers was notified as good. No adverse events were recorded during the study. No serious adverse events were reported throughout the study. According to the results of the immunogenicity analysis, no antibodies to Russian-made semaglutide were detected in the blood serum of the volunteers, which indicated the lack of Results. The results of a comparative analysis of the study drug and the reference drug demonstrate the comparability of physicochemical properties and biological activity. The results of the clinical study demonstrated the bioequivalence of the study drug and the reference drug. Thus, the pharmacokinetic parameters of the drugs were comparable to each other: the $C_{\max}$ value for the study drug was 42.088 ± 8.827 ng/ml, for the reference drug Ozempic® this figure was 42.2556 ± 7.84 . At the same time, the half-life for the study drug and the reference drug was 168.39 ± 39.47 and 157.99 ± 28.57 hours, respectively. The resulting 90% confidence intervals for the ratio of the $C_{\max}$ and AUC_{0-t} values of the study drug and the reference drug were 90.89–109.15 and 91.66–111.27%, respectively. Tolerability of the drugs in volunteers was noted as good. No adverse events were recorded during the study. No serious adverse events were reported throughout the study. According to the results of the immunogenicity analysis, no antibodies to Russian-made semaglutide were detected in the blood serum of the volunteers, which indicated the lack of the drug immunogenicity.

Conclusion. In the course of the study, the comparability of the physicochemical properties and biological activity of the studied Russian drug with the chemically synthesized active substance Quincenta® to the reference drug Ozempic® was confirmed: the activity range of the studied drugs was within 80–120% in relation to the standard sample of semaglutide. The bioequivalence and a similar safety profile, including the immunogenicity and tolerability of the Russian drug Quincenta® (semaglutide 1.34 mg/ml, Promomed Rus LLC, Russia) were shown in comparison with the foreign drug Ozempic® (semaglutide 1.34 mg/ml, Novo Nordisk A/C, Denmark).

Keywords: glucagon-like peptide-1; GLP-1; bioequivalence; pharmacokinetics; semaglutide; type 2 diabetes mellitus; physicochemical properties; safety profile; biological activity

Abbreviations: T2DM – Type 2 diabetes mellitus; CVDs – cardiovascular diseases; GK – glycemic control; ASCVDs – atherosclerotic cardiovascular diseases; HbA1c – glycated hemoglobin; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; CHF – chronic heart failure; iNGLT-2 – inhibitors of sodium-glucose cotransporter-2; CKD – chronic kidney disease; BMI – body mass index; ARVI – acute respiratory viral infection; AP – arterial pressure; HR – heart rate; RR – respiratory rate; ECG – electrocardiography; AE – adverse event; SAE – serious adverse event; CI – confidence interval.

ВВЕДЕНИЕ

Учитывая рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД 2), а также связанных с ним осложнений¹ [1], потребность в разработке высокоэффективных стратегий терапии этого тяжелого заболевания никогда не была столь высокой. В центре внимания лечения СД 2 традиционно был контроль гликемии², но в последние годы в стандартах лечения подчеркивается важность многофакторного подхода, который включает коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), например, гипергликемии, а также избыточного веса / ожирения, гипертонии и дислипидемии³ [1, 2].

Известно, что у людей с СД 2 риск развития ССЗ в 2–4 раза выше, чем у людей без диабета, а сердечно-сосудистые события чаще возникают в более раннем возрасте. Именно ССЗ являются основной причиной смерти пациентов с СД 2⁴ [3, 4]. Доказано, что воздействие на сердечно-сосудистые факторы риска

в рамках лечения СД 2 позволяет снизить смертность от самого заболевания и его осложнений. Так, исследование Steno-2 [5] показало, что комплексный контроль факторов риска при СД может снизить частоту сердечно-сосудистых событий более чем на 50%.

Но хотя более жесткий гликемический контроль (ГК) показал свою эффективность в отношении микрососудистых осложнений [6] и недавние обсервационные исследования [7, 8] продемонстрировали, что повышение уровня HbA1c ассоциировано с большим риском сердечно-сосудистых событий, точную роль ГК в снижении риска ССЗ еще предстоит выяснить [9].

В лечении пациентов с СД 2 необходима персонализация выбора сахароснижающей терапии с учётом индивидуальных характеристик пациента (особенно указания на высокий риск атеросклеротических ССЗ (АССЗ) или уже имеющихся АССЗ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), хроническую болезнь почек (ХБП), ожирение, высокий риск гипогликемии) и доминирующей клинической проблемы⁵. Таким образом, у пациентов с СД 2 и с уже имеющимися ССЗ следует отдавать предпочтение сахароснижающим

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (2021). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.idf.org/diabetesatlas/data/en/region/3/eur.html>

² Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2

³ Там же.

⁴ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2021.

⁵ Там же.

препаратам⁶ с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью⁷ [1, 2, 4, 10].

Ключевым звеном, регулирующим выработку инсулина в организме, является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) оказывают действие подобно инкретиновому гормону ГПП-1 и опосредуют свои эффекты через его рецепторы, которые экспрессируются в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте, сердце, легких, почках и мозге. Было показано, что рецепторы ГПП-1 в поджелудочной железе и головном мозге ответственны за соответствующие улучшения ГК и снижение массы тела. Функциональные эффекты в поджелудочной железе включают глюкозозависимое высвобождение инсулина, а также повышение регуляции его биосинтеза, а также глюкокиназы и транспортеров глюкозы. Воздействие на ГПП-1 рецепторы также вызывает глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, что, в свою очередь, уменьшает печеночный выброс глюкозы. В поджелудочной железе рецепторы ГПП-1 преимущественно локализованы на бета-клетках, продуцирующих инсулин, с заметно более слабой экспрессией на ацинарных клетках экзокринной поджелудочной железы. Большая часть ГПП-1 вырабатывается в желудочно-кишечном тракте. В головном мозге ГПП-1 продуцируется в нейронах, вероятно, представляет собой нейропептид с физиологически и фармакологически значимыми эффектами на потребление пищи и массу тела, потенциальной нейромодулирующей ролью и возможными эффектами при ряде других невропатологических состояний, включая нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, Паркинсона), травмы мозга и инсульты, а также при депрессии, тревоге и зависимости [11].

Главным достоинством для препаратов ряда арГПП-1, в том числе, для семаглутида, является способность снижать общую смертность и риск развития больших сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), таких как нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт или смерть от ССЗ и улучшать почечные исходы у пациентов с СД 2 [12].

Первым таким препаратом из класса арГПП-1 стал эксенатид, который был одобрен к применению Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (U.S. Food and Drug Administration, FDA). С 2005 года он успешно применяется в клинической практике в США, странах Европы, а с 2007 года и в России. В настоящее время шесть препаратов арГПП-1, каждый из которых отличается уникальной стратегией доставки лекарственных средств, одобрены FDA и еще несколько новых препаратов находятся на стадии

разработки. Учитывая быструю элиминацию, как основную проблему для клинического применения арГПП-1, исследователями были успешно разработаны и внедрены различные стратегии увеличения периода полувыведения данных препаратов, включая последовательную модификацию и увеличение длительности их действия [13]. Тем не менее, в целом для арГПП-1 характерна способность к снижению уровня HbA1c на 1–1,5%, а также положительный эффект в отношении индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД) и липидного профиля [14], являющихся основными факторами риска ССЗ.

Семаглутид является одним из последних одобренных как в России⁸, так во многих зарубежных странах, лекарственным препаратом из группы арГПП-1. Данный препарат семаглутида был разработан в результате проведения большого пласта исследований, базирующихся на основе разработки лираглутида [15].

Молекула семаглутида имеет 94% гомологию с человеческим ГПП-1 и 3 основные структурные модификации по сравнению с человеческим ГПП-1: 1) замещение аминокислоты в положении C₈ (аланина на α-аминоизомасляную кислоту), что препятствует разрушению пептида ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4); 2) ацилирование лизина в основной части пептида и прикреплении C₁₈-жирной кислоты в положении C₂₆ с целью обеспечения сильного и специфического связывания с альбумином; 3) замещение аминокислоты в положении C₃₄ (лизина на аргинин) – это препятствует присоединению C₁₈-двухосновной жирной кислоты на неверном участке молекулы семаглутида [16].

В доклинических и фармакокинетических исследованиях с участием взрослых пациентов с СД2 было показано, что по сравнению с лираглутидом, который вводится 1 р/сут, семаглутид имеет еще более длительный период полувыведения (от 7 дней), что позволяет применять его 1 раз в неделю [16–19]. Эффект семаглутида не изменялся у пациентов с нарушением функции почек или печени, за исключением терминальной почечной и печеночной недостаточности [20, 21]. Выведение семаглутида происходит главным образом с мочой (примерно 3% в неизмененном виде), а также с калом [22].

Семаглутид в дозах 0,5 и 1,0 мг был одобрен для применения при СД 2-го типа в США в 2017 году⁹, Европейским агентством по лекарственным средствам – в 2018 году¹⁰.

⁸ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Квинсента®. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bf3309b5-3cd1-491a-bef6-ac1db65daa4c

⁹ US Food and Drug Administration. OZEMPIC (semaglutide) injection prescribing information. 2017. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf

¹⁰ Novo Nordisk Company Announcement. Ozempic® (semaglutide) approved in the EU for the treatment of type 2 diabetes. February 2, 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.novonordisk.com/bin/getPDF.2167679.pdf>

⁶ Там же.

⁷ Там же.

Семаглутид зарегистрирован в Российской Федерации и в настоящее время входит в клинические рекомендации Минздрава РФ¹¹ по лечению пациентов с СД 2, а также в Алгоритмы специализированной помощи больным СД [2]. Согласно данным документам семаглутид рекомендован для применения пациентам с СД с указанием на высокий риск АССЗ, а также с уже установленным диагнозом АССЗ в качестве приоритетной терапии, а также пациентам с ХБП 1–4 стадии для нефропротекции при наличии противопоказаний или непереносимости ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) при наличии сопутствующего диагноза «ожирение», что определяет его востребованность для российских пациентов. Вместе с тем, на российском фармацевтическом рынке семаглутид был представлен только в виде зарубежного препарата, который в настоящее время недоступен. В связи с этим представляется актуальной разработка и локализация производства полного цикла от субстанции до готовой лекарственной формы и последующее изучение биоэквивалентности отечественного аналога семаглутида для обеспечения лекарственной независимости страны и увеличения доступа наших сограждан к современному препарату высокого качества.

Согласно руководству FDA¹², альфа-аминокислотные полимеры, такие как глюкагон, семаглутид и др., имеющие в своем составе до 40 аминокислотных остатков, считаются не белковыми молекулами, а пептидами. По мнению FDA, для подтверждения эквивалентности синтетического пептида и семаглутида, полученного биотехнологическим путем, содержащегося в препарате-предшественнике, достаточно доказать структурную идентичность активной фармацевтической субстанции (АФС), используя современные аналитические методы.

Компания ООО «Промомед Рус» в рамках реализации стратегии по обеспечения лекарственной независимости в нашей стране разработала собственную технологию получения АФС с использованием методов химического синтеза и выделения семаглутида в готовую лекарственную форму для лечения СД 2. Лекарственный препарат «Квинсента» (раствор для подкожного введения, 0,25/0,5 мг/доза, 1 мг/доза) прошел весь цикл необходимых исследований и зарегистрирован на территории РФ (ЛП-008828 от 17.10.2023). Полный цикл производства от субстанции до

готовой лекарственной формы на территории РФ позволяет, с одной стороны, обеспечить максимальный контроль за качеством продукта, а с другой – гарантировать бесперебойное обеспечение населения жизненно-важным лекарственным препаратом.

Для дополнительной оценки качества и безопасности разработанных лекарственных препаратов, их регистрации в Российской Федерации в соответствии с российскими регуляторными требованиями помимо физико-химических методов анализа и доклинических исследований, необходимо провести исследование фармакокинетики, безопасности и иммуногенности лекарственного препарата Квинсента® (семаглутид 1,34 мг/мл, ООО «Промомед», Россия) в сравнении с зарубежным препаратом-предшественником Оземпик® (семаглутид 1,34 мг/мл, Ново Нордиск А/С, Дания).

ЦЕЛЬ. Оценить физико-химические свойства, биологическую активность, биоэквивалентность и сопоставимость профиля безопасности и переносимости лекарственного препарата Квинсента® (семаглутид 1,34 мг/мл, ООО «Промомед», Россия) и лекарственного препарата Оземпик® (семаглутид 1,34 мг/мл, Ново Нордиск А/С, Дания) при применении здоровыми добровольцами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Физико-химические свойства и биологическая активность

С целью оценки степени сопоставимости (подобия) исследуемого препарата с химически синтезированным активным веществом Квинсента® (семаглутид 1,34 мг/мл, ООО «Промомед», Россия) оригинальному (референтному) препарату Оземпик® (семаглутид 1,34 мг/мл, Ново Нордиск А/С, Дания) было проведено сравнительное изучение физико-химических свойств и биологической активности. В целях формирования репрезентативного профиля качества и получения достоверных данных по сопоставимости согласно Решению № 89 («Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза») в исследовании использовали три серии (образца) оригинального (референтного) лекарственного препарата и три серии (образца) синтетического аналога (исследуемого препарата).

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области (200–400 нм)

Получение спектров поглощения в ультрафиолетовой области для отечественного и зарубежного препаратов проводили с использованием спектрофотометра Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония) в спектральном

¹¹ Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», 2022.

¹² U.S. Food and Drug Administration. ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin Guidance for Industry, 2021 – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-certain-highly-purified-synthetic-peptide-drug-products-refer-listed-drugs-rdna-origin>

диапазоне волн 190–1100 нм. Для проведения анализа готовили рабочие растворы каждого из препаратов (по 3 серии) путем разведения водой для инъекций до концентрации семаглутида в растворе 0,025 мг/мл.

Масс-спектрофотометрический анализ (MALDI-TOF MS)

Подтверждение наличия пептида семаглутида в исследуемом отечественном препарате осуществляли методом масс-спектрофотометрии. Масс-спектры регистрировали на времяпролетном спектрометре Axima Confidence (Shimadzu Biotech, Япония) в рефлекторном режиме высокого разрешения с азотным лазером ($\lambda=337$ нм). Сканирование m/z проводили в диапазоне от 500 до 5000 Да, в качестве матрицы использовали 2,5-дигидроксibenзойную кислоту (DHB) и синапиновую кислоту (SA).

Для приготовления мишени, препарат доводили до концентрации 1 мг/мл деионизированной водой, затем 20 мкл полученного раствора смешивали с 20 мкл раствора матрицы (10 мг/мл в 50% растворе ацетонитрила / 0,1% водная трифторуксусная кислота). Полученные смеси наносили на мишень из нержавеющей стали и сушили на воздухе.

Относительное молярное соотношение аминокислот

Относительное молекулярное соотношение аминокислот в препаратах определяли методом ВЭЖХ. Анализ проводили на жидкостном хроматографе высокого давления, снабженного УФ-детектором, Agilent 1260 Infinity LC (Agilent Technologies, США), с использованием колонки из нержавеющей стали AccQ Tag Amino Acid Analysis Column (150×3,9 мм, 4 мкм) при длине волн 254 нм.

Растворы препаратов гидролизировали путем добавления 6 М раствора хлористоводородной кислоты, содержащего 0,1% фенола и 1% тиогликолевой кислоты. Процесс гидролиза осуществляли при температуре 110°C в течение 24 ч. Дериватизацию гидролизатов испытуемых растворов и раствора стандартных образцов аминокислот проводили с использованием дериватирующего реагента при нагревании растворов до 55°C в течение 10 мин.

Эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография

Метод эксклюзионной хроматографии использовали для определения количественного содержания высокомолекулярных примесей в препаратах. Анализ проводили на колонке Tosoh TSK-gel G 2000 SWXL (7,8×300 мм, 5 мкм) с помощью жидкостного хроматографа с УФ-детекцией Agilent 1260 Infinity LC (Agilent Technologies, США).

Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

Метод обращенно-фазовой хроматографии использовали для определения количественного содержания семаглутида и родственных примесей в исследуемом и референтном препарате. Анализ проводили с помощью жидкостного хроматографа с УФ-детекцией Prominence (Shimadzu, Япония), с использованием колонки Jupiter 4u Proteo 90A (4,6×250 мм, 4 мкм; Phenomenex, США).

Сравнительные исследования биологической активности препаратов *in vitro*

Сравнительную биологическую активность исследуемого и референтного препарата оценивали *in vitro* на культуре клеток CHO-K1/GLP-1R (GenScript, США). Данная клеточная линия имеет рецепторы ГПП-1, с которыми связывается активное действующее вещество – семаглутид. Культивирование клеточной линии проводили с использованием культуральной среды RPMI (ПанЭко, Россия) с добавлением раствора пенициллина / стрептомицина (1%) и фетальной бычьей сыворотки (10%), при стандартных условиях (температура – 37±1°C, содержание CO₂ – 5±1%), в течение 2 сут. Оценку результатов проводили с помощью набора cAMP-Glo™ Assay (Promega, США) в соответствии с инструкцией.

Биоэквивалентность и сопоставимость профиля безопасности, переносимости и иммуногенности

Было проведено открытое рандомизированное параллельное сравнительное исследование отечественного препарата Квинсента® (семаглутид 1,34 мг/мл, ООО «Промомед», Россия), произведенного на основе синтетического семаглутида (далее – исследуемый препарат), и зарубежного препарата Оземпик® (семаглутид 1,34 мг/мл, Ново Нордиск А/С, Дания), в составе которого содержится молекула, полученная биотехнологическим путем (далее – референтный препарат / препарат сравнения). Исследуемый и референтный препарат были сопоставимы по составу.

Дизайн исследования

Данное исследование являлось одноцентровым открытым рандомизированным параллельным исследованием биоэквивалентности в условиях однократного подкожного введения исследуемого препарата / препарата сравнения натощак здоровым добровольцам.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объекты исследования и критерии соответствия

Всего в исследование было включено 54 здоровых добровольца, мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет (34,20±6,25 лет). Все участники подписали форму информированного согласия, а также изъявили способность и желание выполнять все предписания Протокола исследования.

Основными критериями включения были: масса тела >50 кг; ИМТ 18,5–26 кг/м² включительно; верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; отрицательные результаты тестов на употребление алкоголя, психотропных и наркотических веществ и готовность отказаться от употребления алкоголя в течение участия в исследовании. Участники были предупреждены о необходимости использовать надежные методы контрацепции и воздержаться от донорства спермы на протяжении всего исследования и в течение 2-х мес после его окончания.

К основным критериям не включения относили: наличие отягощенного аллергологического анамнеза, лекарственной непереносимости, хронических заболеваний различных систем органов; психических заболеваний; гиперчувствительность к препаратам исследования; применение в анамнезе семаглутида или других аналогов человеческого ГПП-1 (в течение менее 6 мес до скрининга), приём лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику и/или функцию печени в течение менее 2 мес до скрининга; приём других лекарственных препаратов, включая растительные и гомеопатические препараты, витаминов и/или биологически активных добавок (БАД), в течение менее 4 недель до скрининга; невозможность проведения подкожных инъекций; любые трудности с отбором крови в анамнезе или любые вазовагальные приступы во время отбора крови; хирургические вмешательства на ЖКТ (за исключением аппендэктомии) в анамнезе. Также участники не рассматривались для включения в исследование в случае наличия следующих заболеваний и состояний: медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия 2 типа в анамнезе; тяжёлая депрессия; суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе; острые инфекционные заболевания или симптомы ОРВИ в течение менее 4 недель до скрининга.

Добровольцев исключали из исследования в случае отказа от участия в клиническом исследовании, при приёме препаратов запрещённой терапии и положительном тесте на употребление алкоголя, психотропных и/или наркотических веществ, при наличии грубых нарушений требований и процедур Протокола исследования, возникновения нежелательных явлений, а также при появлении в ходе исследования у добровольца любых заболеваний или состояний, которые делали невозможным дальнейшее его участие в исследовании. Врач-исследователь мог принять решение об исключении добровольца в интересах самого добровольца.

Оценку сопутствующей терапии и критериев исключения проводили на протяжении всего участия добровольца в исследовании. Общая

продолжительность исследования для каждого добровольца составляла не более 35 дней (с учетом периода скрининга).

Процедура рандомизации

Каждому добровольцу, соответствовавшему всем критериям включения и не соответствовавшему ни одному из критериев не включения, был присвоен рандомизационный номер в соответствии с планом рандомизации, подготовленным для данного исследования в программе WinPepi 11.65 (модуль ETCETERA 3.26) методом генерации случайных чисел. Рандомизационный номер добровольца вносил врач-исследователь в Журнал учета участников клинического исследования в скрининге / рандомизации. Если доброволец преждевременно прекращал участие в исследовании, его рандомизационный номер повторно не использовали, и доброволец впоследствии уже не мог вернуться в исследование.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование было проведено с 10 июля по 02 октября 2023 года на базе исследовательского центра ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3» (Ярославль, Россия).

Описание манипуляций и методологии

Введение препаратов

Добровольцы, соответствовавшие критериям включения и не соответствовавшие критериям не включения, были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1. Группа I ($n=27$) получала российский семаглутид (исследуемый препарат), группа II ($n=27$) – препарат сравнения / референтный препарат. Введение препарата сравнения / исследуемого препарата осуществлял медицинский персонал в утренние часы натощак в дозе 0,5 мг однократно подкожно в область живота.

Выбор доз для данного исследования был основан на информации, представленной в действующей инструкции по медицинскому применению референтного препарата, и статьях, посвященных изучению препаратов семаглутида. В отличие от стартовой дозы – 0,25 мг, доза 0,5 мг являлась минимально терапевтической. Выбор данной дозы был основан на безопасности применения у здоровых добровольцев, поскольку при применении семаглутида в дозе более 0,5 мг существовал риск развития побочных явлений со стороны ЖКТ. Кроме того, имелся опыт применения семаглутида в дозе 0,5 мг у здоровых добровольцев, показавший хорошую переносимость¹³ [23–26]. Способ введения

¹³ NCT02060266 Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of [3H]-Semaglutide in Healthy Male Subjects. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02060266>

соответствовал способу применения референтного препарата¹⁴ и планируемому способу применения исследуемого препарата в клинической практике¹⁵.

Для введения исследуемого препарата / препарата сравнения добровольцы были госпитализированы в стационар вечером накануне и не менее чем за 10 ч до введения препарата. На период нахождения в стационаре добровольцы соблюдали правила пребывания в нем. Длительность госпитализации составляла не более 3 сут. В течение всего исследования, от начала скринингового обследования и до завершения заключительного осмотра, добровольцы воздерживались от приема пищи не менее чем за 10 ч до введения исследуемого препарата / препарата сравнения.

Подготовка и отбор проб

После рандомизации и перед отбором исходных проб крови для оценки фармакокинетических параметров и параметров иммуногенности добровольцам был установлен кубитальный гепаринизированный катетер, который был удален после отбора пробы крови в точке 12 ч (день 1). После удаления катетера отбор крови у добровольцев проводился путем венепункции.

Отбор проб крови для определения фармакокинетических параметров осуществляли в следующие временные точки: 1, 0,5, 0 ч (день 1) до введения исследуемого препарата / препарата сравнения и далее через 2, 8, 12 (день 1), 24 (день 2), 36 (день 2), 48 (день 3), 72 (день 4), 96 (день 5), 144 (день 7), 192 (день 9), 240 (день 11), 360 (день 16) и 480 ч (день 21) после введения исследуемого препарата / препарата сравнения.

Отбор проб крови для изучения иммуногенности осуществляли не более чем за 15 мин до введения исследуемого препарата / препарата сравнения (исходная (0) проба) и через 480 ч (день 21) после их введения. Отбор проб крови для анализа параметров иммуногенности осуществляли отдельно от проб крови для оценки фармакокинетических параметров.

Таким образом, в исследовании проводился отбор 16 проб крови для каждого добровольца (по 6 мл каждый) для исследования фармакокинетических параметров и 2 пробы крови для каждого добровольца (по 6 мл каждый) для исследования иммуногенности.

На скрининге, на этапе госпитализации (утром перед рандомизацией), при выписке из стационара и в День 11 и 21 исследования проводились отборы крови для проведения клинического, биохимического анализов и/или определения уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра, общий объем которых в каждый указанный день составил не более 15 мл.

¹⁴ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Оземпик®. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9859f6af-8ad6-4704-9d20-1bcc87b7dafc

¹⁵ Там же.

Отбор образцов крови производили в пробирки для получения сыворотки с активатором свертывания. После образования сгустка пробирки центрифугировали, полученную сыворотку аккуратно переносили в предварительно промаркированные криопробирки, разделяя сыворотку на три аликвоты по 500 мкл: две для основного анализа (аликвоты А и В), третья для повторных анализов (аликвота С). Образцы сыворотки замораживали сразу после получения и переноса в криопробирки и хранили при температуре не выше -70°C .

Аналитический метод

Оценку фармакокинетики проводили по концентрации семаглутида в плазме крови и антител к нему в сыворотке крови каждого добровольца после подкожного введения исследуемого препарата / препарата сравнения. В целях всесторонней характеристики фармакокинетических свойств исследуемого препарата / препарата сравнения в исследовании был предусмотрен отбор проб крови, позволяющий охватить весь фармакокинетический профиль, включая фазу элиминации. Количественное определение семаглутида в образцах сыворотки крови методом ИФА было проведено с помощью фотометра для микропланшетов, HiPo MPP-96 (Biosan, Латвия). Расчет концентраций семаглутида проводили при помощи программного обеспечения «GraphPad Prism 8.4.3». Определение семаглутида в образцах сыворотки крови осуществляли с помощью предварительно валидированного метода иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерчески доступных наборов «KRIBIOLISA™ Semaglutide (Ozempic™) ELISA»; антител к семаглутиду с помощью набора «KRIBIOLISA™ Anti-Liraglutide ELISA». Аналитический диапазон составил 50–4000 пг/мл. Приготовление калибровочных образцов из набора осуществляли путем разведения стандартного образца. Аналитический диапазон выбран в соответствии с инструкцией к набору.

Оценка безопасности и переносимости

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений параметров $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ семаглутида в исходных единицах измерения. Препараты были признаны биоэквивалентными, если границы оцененного ДИ для $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ семаглутида находились в пределах 80,00–125,00%.

В ходе исследования было проведено клиническое наблюдение за добровольцами с оценкой данных физикального осмотра, включая опрос о жалобах добровольца, основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура

тела), ЭКГ в 12 отведениях, лабораторных показателей клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определения уровня глюкозы с помощью глюкометра.

Критерии оценки безопасности и переносимости включали в себя частоту и степень тяжести нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных по данным отклонений от нормы результатов лабораторных анализов, физикального осмотра, оценки жизненно важных показателей, ЭКГ; количество случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и/или серьезных нежелательных явлений (СНЯ), в том числе связанных с исследуемым препаратом / препаратом сравнения; частоту добровольцев с обнаруженными антителами к семаглутиду; оценку общей переносимости исследуемого препарата / препарата сравнения по шкале Лайкерта. Оценку безопасности и переносимости лираглутида проводили для всех добровольцев. Выявление НЯ происходило с момента введения исследуемых препаратов до момента завершения участия добровольца в исследовании.

Фармакокинетические параметры¹⁶: максимальная концентрация вещества в сыворотке крови ($C_{\max}$); время достижения $C_{\max}$ ($T_{\max}$); площадь под кривой «концентрация–время» с момента введения лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ($AUC_{(0-t)}$); площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$); отношение значений площади под кривой «концентрация – время» с момента введения лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t к площади под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до бесконечности ($AUC_{(0-t)} / AUC_{(0-\infty)}$); константа скорости терминальной элиминации (K_{el}); период полувыведения ($T_{1/2}$); объем распределения (V_d); остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, определяемая по формуле: $V_d = AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)} / AUC_{(0-\infty)} (AUC_{(t-\infty)})$.

Этическое одобрение

Исследование соответствовало этическим принципам, изложенным в Хельсинской декларации последнего пересмотра, правилам Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Правилам надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации (ICH E6 GCP R2), а также другим законодательным актам, применимым к данному исследованию. Протокол клинического исследования был одобрен

Минздравом России (разрешение № 347 от 05 июля 2023 года) и Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола № 337 заседания от 27 июня 2023 года), а также Локальным независимым этическим комитетом при исследовательском центре государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3» (выписка из протокола № 186 заседания от 07 июля 2023 года).

Статистический анализ

Для расчёта численности участников использовали данные о коэффициентах внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{inter}) параметров $C_{\max}$, AUC_{0-t} семаглутида, представленных в Assessment Report Ozempic¹⁷. По результатам исследования после однократного подкожного введения здоровым добровольцам CV_{inter} семаглутида для основных фармакокинетических параметров $C_{\max}$ и AUC не превышал 24. Расчет необходимой численности был выполнен при помощи программы PASS 11.4.12.

Для стандартных условий дизайна с двумя параллельными группами, принимая в расчет, что 90% ДИ составили 80,00–125,00%, $CV_{inter} = 24\%$, $\alpha = 0,05$, мощность исследования – 80%, отношение групп составило 0,95, было необходимо включение не менее 50 здоровых добровольцев, которые полностью завершили исследование и были приняты в статистический анализ. С учетом возможного выбывания в ходе исследования была запланирована рандомизация 54 здоровых добровольцев (по 27 добровольцев в каждую исследуемую группу).

Для фармакокинетических расчётов было использовано фактическое время отбора проб крови. Расчет фармакокинетических параметров, статистический анализ показателей безопасности и оформление результатов проводили с использованием статистических пакетов (StatSoft Statistica версия 13.3 и с помощью программы R Project (версия 3.5.1, лицензия GPL-2/GPL-3) с расширением *beaR*, версия 2.8.3-2. Промежуточный анализ не проводился.

Для всех фармакокинетических показателей рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение среднего, коэффициент вариации, медиана, минимальное и максимальное значения, разброс.

Статистический анализ проводили, исходя из предположения о лог-нормальном распределении $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, $C_{\max}$ и нормальном распределении остальных фармакокинетических параметров,

¹⁶ При необходимости могли быть проведены дополнительные фармакокинетические расчеты.

¹⁷ Assessment report Ozempic EMA/21773/2022. 11 November 2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ozempic-h-c-004174-x-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf

за исключением $T_{\max}$. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Статистический анализ исследования проводился при стандартном уровне значимости $\alpha=0,05$.

Для рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах статистическая модель дисперсионного анализа включала следующий фактор, вносящий вклад в наблюдаемую вариацию данных: препарат. Дисперсионный анализ применялся для проверки гипотез о статистической значимости вклада указанного фактора в наблюдаемую вариабельность.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% ДИ для отношений средних геометрических значений параметров $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ семаглутида в исходных единицах измерения.

Для всех показателей безопасности и переносимости, собранных в ходе исследования, представлена описательная статистика. Для анализа частотных показателей было проведено сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера или критерия χ^2 . Для сравнения количественных непрерывных показателей использовали t -критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или U -критерия Манна-Уитни (в случае распределения, отличного от нормального). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Физико-химические свойства и биологическая активность

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области (200–400 нм)

Результаты спектрофотометрического определения исследуемого препарата / препарата сравнения представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что спектры поглощения зарубежного препарата сравнения Оземпик® и отечественного исследуемого препарата Квинсента® по положению максимумов и минимумов поглощения в области 200–400 нм соответствовали друг другу, что в свою очередь свидетельствует об идентичности исследуемых препаратов.

Масс-спектрофотометрический анализ (MALDI-TOF MS)

Результаты анализа MALDI-TOF MS подтверждают наличие в исследуемом отечественном препарате

пептида с массой 4,1 кДа¹⁸, соответствующего массе семаглутида препарата сравнения (Рис. 3).

Относительное молярное соотношение аминокислот

В ходе проведенного исследования были получены сопоставимые молярные соотношения аминокислот в образцах исследуемых препаратов Оземпик® и Квинсента® (табл. 2).

Эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография

Полученные в рамках исследования результаты продемонстрировали сопоставимость времени удерживания высокомолекулярных примесей белков. Более того, на момент проведения анализа исследуемый отечественный препарат семаглутида содержал в среднем в 1,6 раз меньше высокомолекулярных примесей, чем зарубежный.

Типовые хроматограммы, полученные при определении содержания высокомолекулярных примесей в исследуемом и референтном препарате представлены на рисунках 4 и 5. Результаты анализа содержания высокомолекулярных примесей представлены на рисунке 6.

Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

Результаты определения количественного содержания семаглутида и родственных примесей в исследуемом препарате и препарате сравнения представлены в таблице 3.

Полученные данные демонстрируют, что на момент проведения анализа, содержание примесей в отечественном препарате «Квинсента» было в 2,5 раза ниже по сравнению с зарубежным препаратом. При этом зарубежный препарат содержал в среднем в 5,6 раз больше гидрофильных примесей, и практически в 2 раза больше гидрофобных примесей в сравнении с отечественным препаратом.

Сравнительные исследование биологической активности

Полученные данные сравнительного анализа биологической активности исследуемого и референтного препарата *in vitro* представлены в таблице 4.

Результаты демонстрируют наличие сопоставимой биологической активности исследуемого отечественного препарата с химически синтезированным активным веществом, зарубежному препарату: диапазон активности исследуемых препаратов находился в пределах 80–120% по отношению к стандартному образцу (CO) семаглутида.

¹⁸ Assessment report Ozempic, semaglutide, Procedure No. EMEA/H/C/004174/0000, 14 December 2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf

**Биоэквивалентность и сопоставимость
профиля безопасности и переносимости****Популяция**

Все добровольцы были включены в популяцию для оценки безопасности, переносимости и иммуногенности, для анализа фармакокинетики и оценки биоэквивалентности. Средний возраст добровольцев в популяции составил $34,20 \pm 6,25$ лет, средняя масса тела – $70,41 \pm 9,42$ кг, средний рост – $172,61 \pm 7,38$ см, средний показатель ИМТ – $23,51 \pm 1,39$ кг/м². Демографические и исходные антропометрические характеристики добровольцев не отличались между группами (табл. 5 и 6).

Фармакокинетика и биоэквивалентность

Средние значения основных и дополнительных фармакокинетических параметров после применения российского и референтного препарата представлены в таблице 7.

Как следует из представленных данных, средние значения как основных, так и дополнительных фармакокинетических параметров, полученных после применения исследуемого и референтного препаратов, были сопоставимы между собой. Можно сделать заключение о схожем фармакокинетическом профиле исследуемого препарата и препарата сравнения.

Результаты оценки отношения геометрических средних параметров фармакокинетики AUC_{0-t} , C_{max} семаглутида исследуемых препаратов и 90%-ные ДИ для этих отношений демонстрируют эквивалентность основных фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} , C_{max}) (табл. 8). По результатам статистического анализа полученные 90% ДИ для отношения значений C_{max} , AUC_{0-t} исследуемого российского и зарубежного препарата составили 90,89–109,15 и 91,66–111,27% соответственно. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариации, рассчитанные на основании дисперсионного анализа, составили 20,29% для величины C_{max} и 21,50% для величины AUC_{0-t} .

Таким образом, интервалы, полученные в ходе исследования, полностью соответствовали пределу эквивалентности 80,00–125,00% для показателей C_{max} и AUC_{0-t} , наглядно демонстрируя биоэквивалентность исследуемого препарата.

Безопасность

Все добровольцы завершили исследование полностью в соответствии с утвержденным Протоколом. В ходе исследования у добровольцев не было зарегистрировано НЯ. В 100% (54) случаев у добровольцев переносимость была оценена как «хорошая». СНЯ в ходе проведения исследования и после его завершения у добровольцев не выявлено. Смертельные случаи не наблюдались. Случаев возникновения беременности половой партнерши участника исследования во время

проведения исследования и после его завершения зарегистрировано не было. Не обнаружено отклонений от нормы по результатам клинического и биохимического анализа крови, определения уровня глюкозы в крови, общего анализа мочи, параметров основных жизненно важных показателей, физического осмотра и ЭКГ.

Оценка иммуногенности

По результатам анализа параметров иммуногенности у добровольцев не были выявлены антитела к семаглутиду в сыворотке крови, что свидетельствовало об отсутствии иммуногенности препарата. Неожиданные результаты при проведении исследования не отмечены.

Таким образом, исследуемый препарат семаглутида и препарат сравнения имели сходный профиль безопасности. При этом для российского препарата не было отмечено случаев иммуногенности, что подтверждает высокий профиль безопасности и снижение риска отсутствия эффективности терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность семаглутида по сравнению с плацебо, либо активными препаратами сравнения (ситаглиптин, эксенатид, инсулин гларгин, дулаглутид, лираглутид) у взрослых пациентов с СД 2, последовательно изучались в серии клинических исследований III фазы, объединенных крупной исследовательской программой SUSTAIN, включившей в общей сложности более 10 тыс. пациентов [27–33]. Терапия семаглутидом была достоверно лучше плацебо и препарата сравнения и позволила снизить HbA1c на 1,2–1,5% при использовании дозы 0,5 мг и на 1,5–1,8% при использовании дозы 1,0 мг, по сравнению с исходными значениями, и привела к достижению целевых значений HbA1c <7,0% у 78,7% пациентов, а HbA1c <6,5% у 66,7% пациентов [27–32]. Стоит отметить, что 74,3% субъектов, получавших семаглутид, достигли комбинированной конечной точки HbA1c <7,0% без тяжелой либо симптомной гипогликемии или прибавки в весе. Напротив, 65,7% пациентов, получавших семаглутид, достигли снижения веса на 5% и более, а 26,7% – на 10% и более, что было достоверно лучше по сравнению с группой плацебо и группой сравнения [27, 31, 32].

В ретроспективном обсервационном исследовании было также показано, что семаглутид в дозе 0,5–1,0 мг спустя 32 недели лечения снижал HbA1c в среднем на 1,38%, вес – на 6,03 кг, значительно улучшал показатели АД и липидного спектра, сокращал число принимаемых сахароснижающих и гиполипидемических препаратов, приводил к лучшей удовлетворенности пациентов результатами контроля СД и пищевым поведением [34].

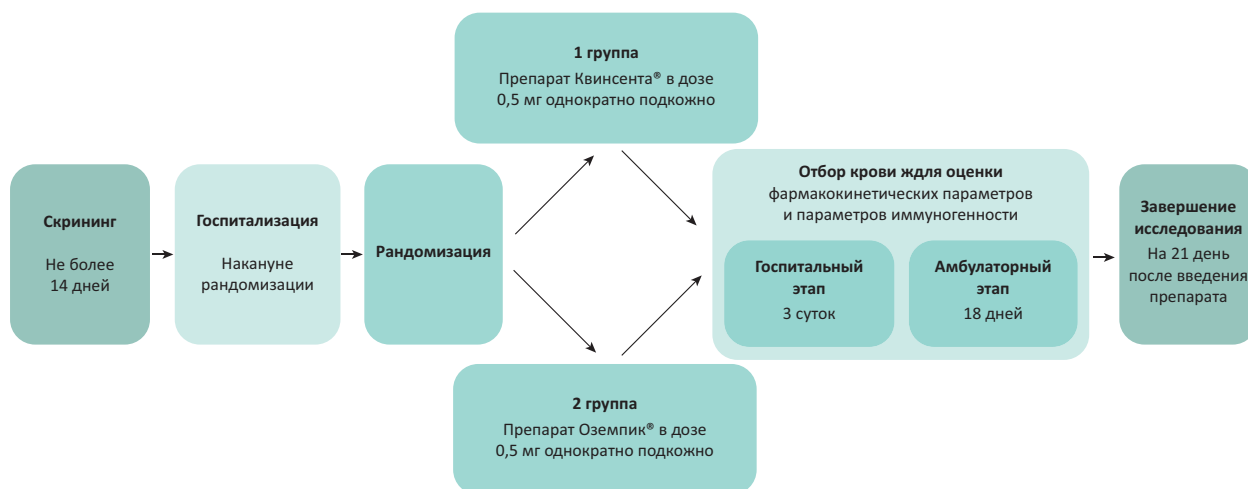


Рисунок 1 – Дизайн исследования

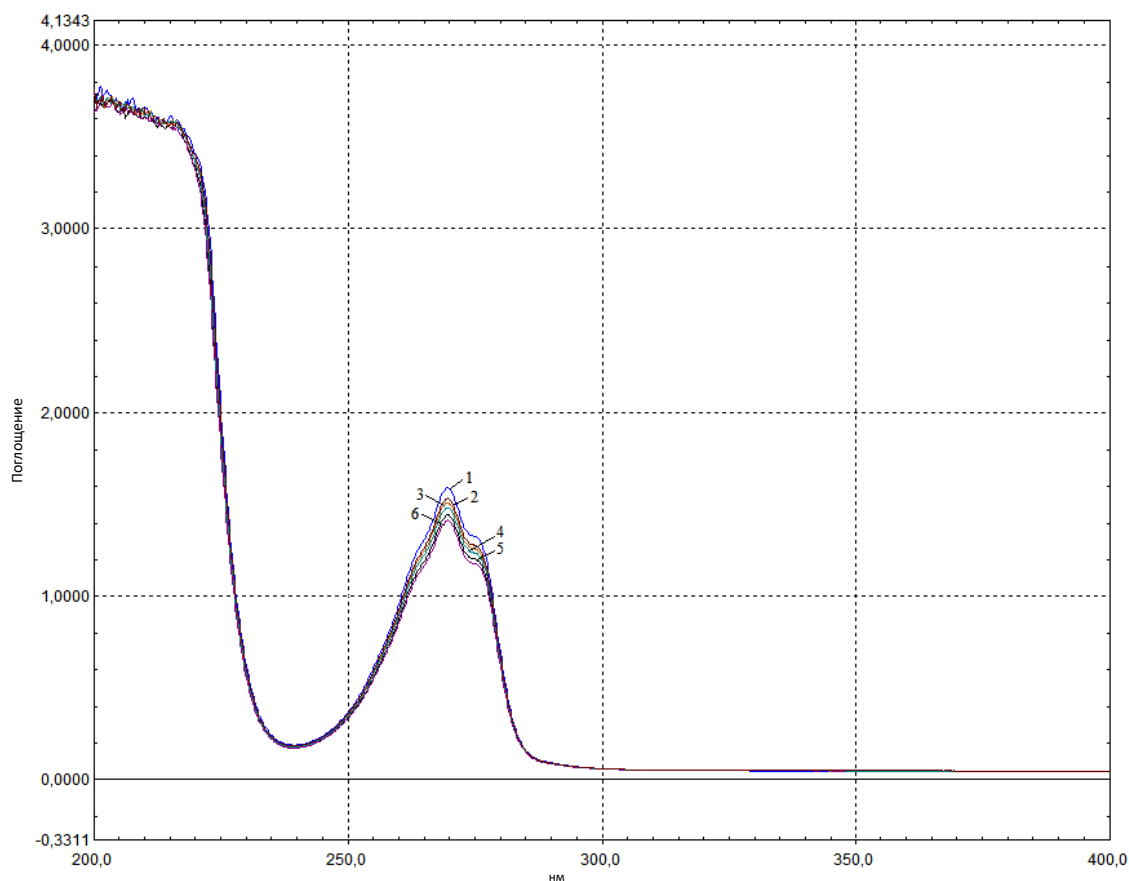
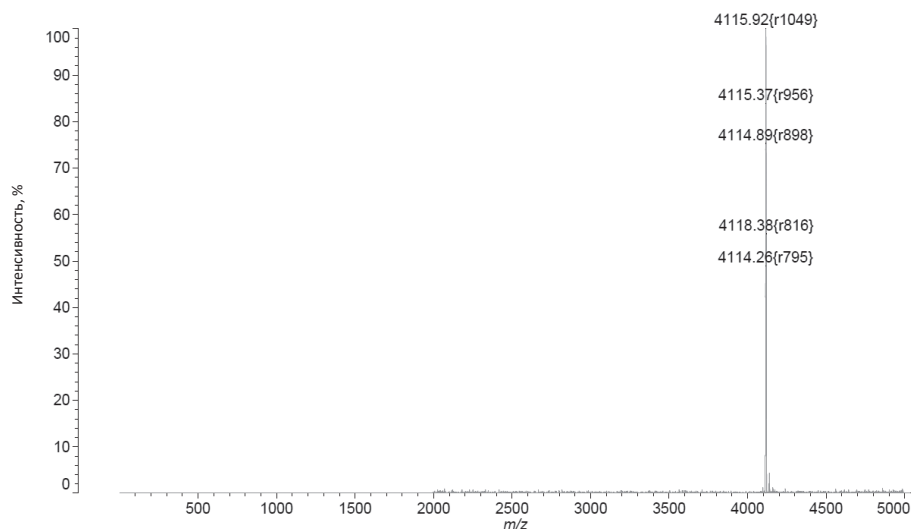


Рисунок 1 – Наложение спектров поглощения исследуемого и референтного препарата

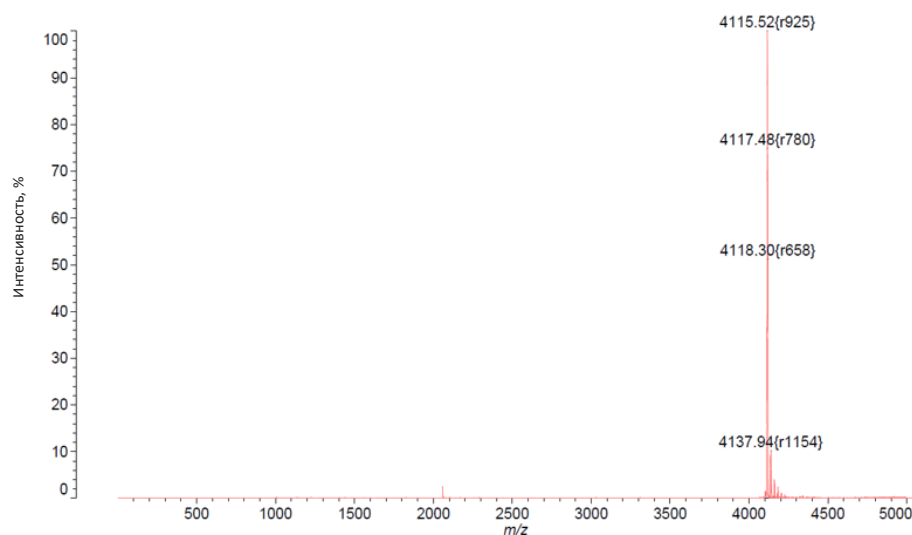
Серия 1

Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.8.1: Mode Reflectron_HiRes, Power: 90, Blanked, P.Ext. @ 4114 (bin 148)
4.5 mV[sum= 288 mV] Profiles 157- 220 Smooth Av 1



Серия 2

Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.8.1: Mode Reflectron_HiRes, Power: 83, Blanked, P.Ext. @ 4114 (bin 148)
52 mV[sum= 4675 mV] Profiles 98- 187 Smooth Av 1



Серия 3

Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.8.1: Mode Reflectron_HiRes_neg, Power: 79, Blanked, P.Ext. @ 4114 (bin 148)
14 mV[sum= 720 mV] Profiles 48- 98 Smooth Av 1

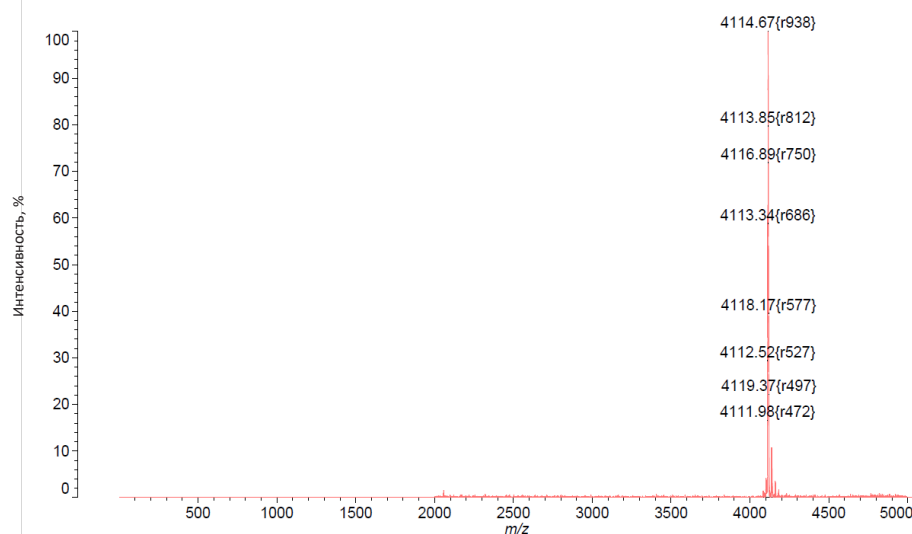


Рисунок 3 – Масс-спектры MALDI-TOF MS, полученные при исследовании трех серий исследуемого препарата Квинсента®

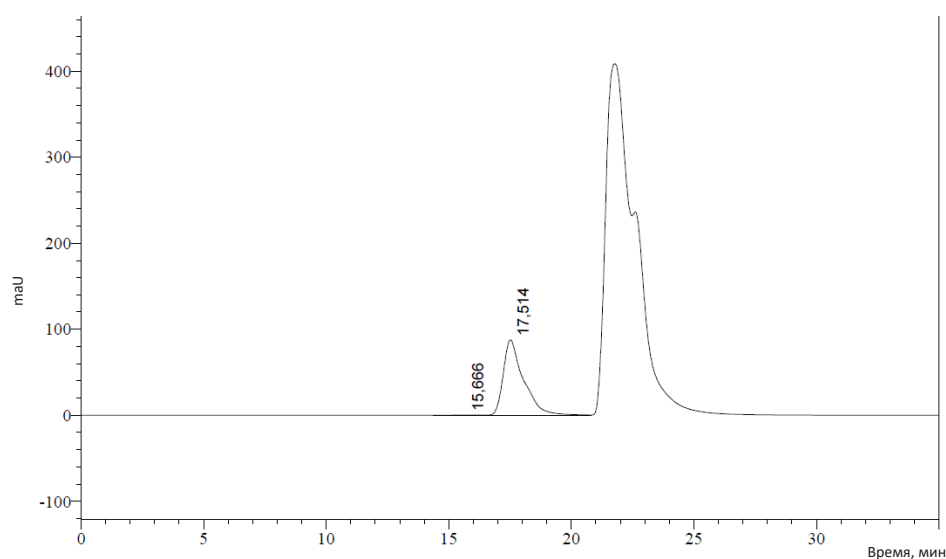


Рисунок 4 – Хроматограмма, полученная при определении содержания высокомолекулярных белков в референтном препарате

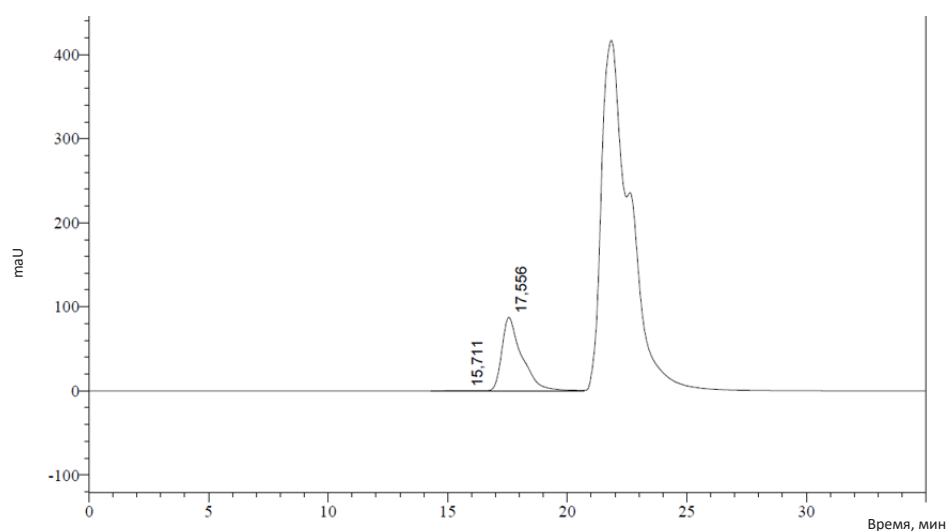


Рисунок 5 – Хроматограмма, полученная при определении содержания высокомолекулярных белков в отечественном исследуемом препарате

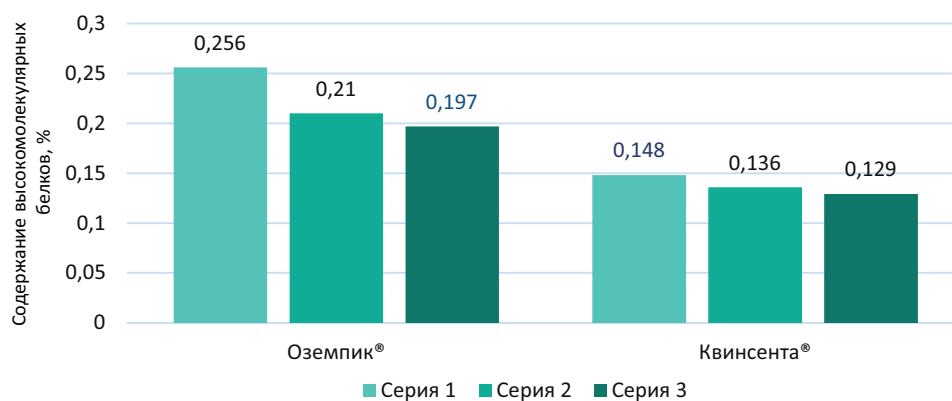


Рисунок 6 – Результаты анализа содержания высокомолекулярных примесей в исследуемом и референтном препарате

**Таблица 1 – Результаты спектрофотометрического анализа
исследуемого препарата / препарата сравнения в УФ-области**

№	Объект анализа	Серия	$\lambda_{\max}$	$\lambda_{\min}$
1	Референтный препарат	1	269,6	239,4
2		2	269,7	239,2
3		3	269,4	239,5
4	Исследуемый препарат	1	269,6	239,7
5		2	269,3	239,2
6		3	269,1	239,6

**Таблица 2 – Результаты определения относительного молярного соотношения аминокислот
в образцах исследуемого и референтного препарата**

Наименование аминокислоты	Относительное молярное соотношение аминокислот					
	Оземпик®			Квинсента®		
	Серия № 1	Серия № 2	Серия № 3	Серия № 1	Серия № 2	Серия № 3
Asp	1,1	0,9	1,2	0,9	1,0	1,1
Glu	5,0	5,3	5,4	5,2	5,0	4,9
His	1,1	0,9	1,2	1,0	1,1	0,9
Thr	1,9	2,0	2,3	2,2	1,8	2,1
Aeea	1,9	1,7	1,9	2,0	1,8	1,9
Tyr	1,0	0,9	1,1	1,1	0,8	1
Lys	1,0	1,1	1,0	1,2	0,9	1,1
Leu	2,1	1,8	2,1	1,9	2,2	2,2
Ser	2,7	2,5	2,9	3,1	2,8	2,6
Gly	4,1	4,4	3,9	4,0	4,2	3,8
Arg	2,0	1,7	2,2	1,8	2,1	1,9
Ala	3,0	2,7	2,9	2,8	2,9	3,3
Aib	1,0	0,8	1,0	0,9	1,1	1,1
Val	2,0	2,3	1,8	1,9	2,1	2
Ile	1,0	1,2	0,9	0,9	1,0	1,2
Phe	2,0	1,7	2,1	2,2	1,9	2
Trp	1,0	1,0	0,7	1,0	0,8	1,1

Таблица 3 – Результаты количественного определения родственных примесей методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии в исследуемом и референтном препарате

Показатель	Оземпик®			Квинсента®		
Серия	1	2	3	1	2	3
Количественное определение семаглутида, мг/мл	1,35	1,34	1,33	1,37	1,39	1,35
Сумма примесей, %	2,683	2,312	2,751	0,944	1,124	1,036
Гидрофильные примеси, %	0,821	0,933	1,06	0,135	0,215	0,148
Гидрофобные примеси 1, %	1,737	1,308	1,62	0,716	0,834	0,825
Гидрофобные примеси 2, %	0,125	0,071	0,049	0,093	0,075	0,063

**Таблица 4 – Результаты сравнительного исследования биологической активности
отечественного и зарубежного препарата**

Препарат	№ серии	EC 50	% активности от СО
Оземпик®	1	1,379	93,62
	2	1,725	117,11
	3	1,232	83,64
Квинсента®	1	1,317	89,41
	2	1,731	117,52
	3	1,559	105,84
СО семаглутида	—	1,473	—

Примечание: СО – стандартный образец.

Таблица 5 – Описательная характеристика демографических и антропометрических данных добровольцев

Показатель	n	p	Квинсента®			Оземпик®		
			Среднее значение	ДИ –95,000%	ДИ 95,000%	Среднее	ДИ –95,000%	ДИ 95,000%
Возраст, полных лет	27	0,085940	35,6667	33,1337	38,1997	32,7404	30,4273	35,0541
Масса тела, кг	27	0,119176	72,2222	68,3608	76,0837	68,6037	65,0962	72,1112
Рост, см	27	0,310119	173,7407	170,8119	176,6695	171,4815	168,5841	174,3788
ИМТ, кг ² /м	27	0,161126	23,7952	23,2588	24,3316	23,2274	22,6794	23,7754

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 6 – Анализ распределения по полу

Пол	Сравн. групп, критерий Пирсона χ^2	Квинсента®		Оземпик®	
		Частота	Процент	Частота	Процент
м	0,5859	14	51,85185	12	44,44444
ж	0,5859	13	48,14815	15	55,55556

Таблица 7 – Значение рассчитанных доверительных интервалов для фармакокинетических параметров

Параметр	Соотношение средних	90% ДИ		Допустимое значение, %
		Ниж. граница	Верх. граница	
AUC _{0-t}	1,00	91,66	111,27	80–125
C _{max}	0,99	90,89	109,15	80–125

Кроме того, семаглутид, по сравнению с ликсисенатидом, эксенатидом, лираглутидом, альбиглутидом и дулаглутидом, продемонстрировал самые высокие показатели улучшения ГК и снижения веса [35]. Аналогичное преимущество было так же показано в ходе двух метаанализов, сравнивавших результаты исследований семаглутида с результатами исследований ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (ИНГЛТ-2) эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина у лиц с неадекватным контролем СД 2, одним-двумя пероральными сахароснижающими препаратами [36] или монотерапией метформином [37] выявивших, что семаглутид превосходит ИНГЛТ в отношении снижения уровня HbA1c и снижении веса.

Еще одним важным преимуществом семаглутида является низкий риск гипогликемии, однако риск увеличивается при его сочетании с препаратами сульфонилмочевины и/или инсулином [38].

Но, пожалуй, самое ценное качество было обнаружено в результатах исследования SUSTAIN 6, которое продемонстрировало, что подкожное введение семаглутида по сравнению с плацебо было ассоциировано со значительным снижением частоты смерти, связанной с ССЗ, нефатального инфаркта миокарда или несмертельных нарушений мозгового кровообращения ($p < 0,001$) (комбинированный ОР=0,74; 95% ДИ от 0,58 до 0,95) а также с меньшим количеством случаев нефропатии [39]. В настоящее время продолжается специализированное исследование (FLOW; NCT03819153), изучающее

влияние подкожного введения семаглутида на почечные исходы у людей с СД 2 и хронической болезнью почек (ХБП).

Ретроспективный анализ так же показал [40], что при приеме семаглутида наблюдалось снижение относительного и абсолютного риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий по сравнению с препаратами сравнения. Хотя абсолютное снижение риска было небольшим, наблюдалась тенденция ($p=0,06$) к наибольшему снижению относительного риска у лиц с наименьшим сердечно-сосудистым риском. Этот феномен может быть объяснен тем, что более поздние стадии СД могут быть более устойчивыми к благотворному влиянию аргПП-1 на исходы ССЗ.

Другим пулом исследований было изучение эффективности и безопасности применения семаглутида в снижении веса у пациентов с избыточной массой тела и ожирением без СД в ходе программы клинических исследований STEP. Так, в исследованиях STEP 1, 3, 4, и 8 семаглутид в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю приводил к средней потере веса на 14,9–17,4% от исходного уровня к 68-й неделе, при этом 69–79% участников достигли потери веса $\geq 10\%$, а 51–64% достигли потери веса $\geq 15\%$ [41–44]. В исследовании STEP 5 средняя потеря веса при приеме семаглутида в дозе 2,4 мг к 104-й неделе составила 15,2% от исходного уровня по сравнению с 2,6% при приеме плацебо [45]. Так же было выявлено улучшение основных кардиометаболических факторов риска: уменьшение окружности талии, снижение артериального давления, нормализация

показателей липидного спектра и С-реактивного белка, а также улучшение физических функций и качества жизни при хорошем профиле безопасности семаглутида [41–45, 45, 46].

Bandyopadhyay S. и соавт. [47] провели систематический обзор и метаанализ по оценке эффективности и безопасности терапии семаглутидом у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом и выявил достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), значительное снижение содержания липидов печени, улучшение ее эластичности, показателей HbA1c и липидного профиля.

Определение структурно связанных пептидных примесей и их характеристика является важнейшей задачей в фармацевтической разработке. Данные примеси могут возникать в результате разложения во время производства или хранения, а также влиять на эффективность и безопасность готового продукта [48]. В качестве примесей семаглутида могут выступать пептиды несовершенной структуры, образующиеся в результате вставки не желаемой аминокислоты или делеции (отсутствие одной или нескольких аминокислотных остатков), окисления или рацемизации аминокислот [49].

Существуют способы получения семаглутида методом твердофазного синтеза, позволяющие снизить образование рацемических примесей, упростить очистку целевого продукта, его чистоту и выход, а также снизить себестоимость [50, 51].

Биологическая активность пептидных молекул напрямую коррелирует с их размерным расположением атомов, в то время как инверсия конфигурации в определенном пептидном хиральном центре может вызвать локальное пространственное перераспределение критических функциональных групп [52]. Именно поэтому при разработке способа получения семаглутида методом химического синтеза особое внимание уделяется контролю рацемизации аминокислот.

В ходе анализа литературных данных, было выявлено, что в зарубежном препарате Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания), содержащем в своем составе семаглутид биотехнологического происхождения, возможно образование трех изомеров, содержащих в своей структуре аминокислоты в D-конформации D-His¹, D-Ser⁸, D-Asp⁹. Как известно, изомеризация даже одной аминокислоты в определенной пептидной цепи может оказывать существенное влияние на общую конформацию пептидной молекулы и влиять на её биологическую активность [53, 54]. На основании данного факта, при разработке технологий получения субстанции семаглутида, для специалистов ГК «Промомед» основной задачей являлась минимизация количества потенциально возможных примесей.

На момент исследования отечественного и

зарубежного препаратов, было обнаружено, что Квинсента® (ГК «Промомед Рус», Россия), в составе которой семаглутид синтетического происхождения, содержит в 2,5 раза меньше примесей, в сравнении с зарубежным препаратом.

На основании полученных результатов в ходе сравнительных исследований, можно сделать вывод о том, что на сегодняшний день удалось добиться не только получения субстанции надлежащего фармакопейного качества, но и минимизировать образование побочных продуктов, снизив тем самым суммарное количество примесей в готовом лекарственном препарате. Важно отметить, что пептидные препараты, получаемые методом микробиологического синтеза, состоят из аминокислот в L-конформации, что соответствует процессу жизнедеятельности природных микроорганизмов, в то время как в процессе химического синтеза могут образовываться D-изомеры, которые, как указано выше, могут критически менять качество препарата и приводить к неожиданным фармакологическим эффектам. Таким образом, контроль процессов спонтанной изомеризации и получения продукта требуемой стереохимической чистоты, являются критическими для надлежащего качества препарата. В этой связи, стоит отметить, что в настоящий момент российский препарат Квинсента® является единственным отечественным препаратом на основе семаглутида, для которого используется собственная технология получения и очистки АФС, что обеспечивает высокий уровень контроля качества получаемого вещества, исключение нежелательных примесей и изомеризации а, следовательно, способствует достижению высокой эффективности и безопасности проводимой терапии.

Инъекционная терапия СД является наиболее эффективным методом лечения. Однако известно, что, несмотря на свою эффективность, данный метод терапии характеризуется низким уровнем приверженности, причем одним из способов преодоления этой проблемы является использование простых и удобных шприц-ручек [55]. Именно поэтому для российских лекарственных препаратов на основе аргПП-1, в частности, препарата Квинсента®, партнером ГК «Промомед» заводом ООО «Завод Медсинтез» была разработана особая шприц-ручка, обеспечивающая точность дозирования, простоту введения препарата, а также расходование лекарственного средства без излишних потерь на этапе подбора индивидуальной дозы и при длительном применении. Данная мультидозовая шприц-ручка обладает уникальным преимуществом, так как позволяет полностью использовать действующее вещество без остатка из картриджа. Согласно инструкции по применению препарата, если после инъекции селектор дозы остановился до того, как нулевая отметка совместиться с указателем. Данный факт означает,

что пациент из-за особенностей титрации не получил необходимую дозу препарата. В данной ситуации селектор дозы показывает число единиц, которое должно быть введено до полной дозы препарата из новой мультидозовой шприц-ручки. Подобной конструкции не предусмотрено ни у одной текущей зарегистрированной на отечественном рынке лекарственной формы арГПП-1. Отдельно стоит отметить, что вышеуказанная шприц-ручка совместима с иглами любых производителей, что важно с точки зрения возможного снижения доступности игл иностранного производства. Таким образом, можно говорить, что конструкция разработанной шприц-ручки для российских лекарственных препаратов на основе арГПП-1 компании ООО «Промомед Рус», в частности, лекарственного препарата Квинсента®, способствует не только повышению приверженности пациентов к лечению, но и обеспечивает фармакоэкономические преимущества терапии, исключая нерациональную утилизацию неиспользованного лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований собрано достаточное количество данных, подтверждающих аналогичность физико-химических и биологических свойств препарата с химически синтезированным активным веществом семаглутид Квинсента® (раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл, ООО «Промомед Рус», Россия) с референтным препаратом Оземпик® (раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл, Ново Нордиск А/С, Дания). Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что качество, безопасность и эффективность российского препарата с синтетическим аналогом активного вещества подобны, а по некоторым параметрам даже превышают препарат сравнения.

Снижение социально-экономического бремени СД и ожирения является одной из важнейших задач системы здравоохранения РФ. Семаглутид может

являться препаратом выбора для пациентов с СД и ожирением, в частности, в сочетании с ССЗ, за счет высокой эффективности в отношении контроля уровня гликемии и снижении веса, восстановления параметров метаболического здоровья, доказанному протективному действию в отношении снижения рисков сердечно-сосудистых событий. Выход на рынок российских препаратов – арГПП-1 является важнейшим шагом к обеспечению пациентов необходимой терапией, особенно в условиях дефицита иностранных предшественников. В проведенном открытом рандомизированном перекрестном сравнительном исследовании биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности с участием здоровых добровольцев была подтверждена эквивалентность исследуемого лекарственного препарата Квинсента® и препарата сравнения Оземпик®, а также продемонстрирован высокий профиль безопасности, переносимости исследуемого препарата и отсутствие иммуногенности. На основании полученных данных препарат Квинсента® был зарегистрирован на территории РФ.

Современные аналитические методы полностью подтвердили структурную идентичность химически синтезированного семаглутида предшественнику, при этом разработанная технология позволила значительно уменьшить количество родственных примесей и повысить качество препарата. Использование в производстве препарата собственной технологии химического синтеза и очистки получаемой субстанции определяет требуемую стереохимическую чистоту продукта, снижение уровня примесей, прогнозируемые свойства и низкий риск неблагоприятных иммунных реакций. Целесообразным является проведение дальнейших клинических исследований для оценки эффективности и безопасности терапии пациентов с сахарным диабетом и ожирением или избыточным весом, а также для определения потенциально новых возможностей терапии арГПП-1, в том числе российским аналогом семаглутида.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед Рус».

Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Аметов, Л.А. Балыкова – разработка концепции клинического исследования, анализ и описание результатов, корректировка текста; И.Е. Шохин – организация и проведение физико-химических исследований, интерпретация результатов; Е.А. Рогожина – организация и проведение исследований физико-химических и биологических свойств, обсуждение дизайна и результатов исследования;

Т.Г. Бодрова – анализ и подбор литературных источников, написание текста статьи, организация и проведение физико-химических исследований, интерпретация результатов; М.Е. Невретдинова – анализ и подбор литературных источников, интерпретация результатов, написание текста статьи; П.А. Белый –

реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; К.Я. Заславская, В.С. Щербакова – разработка дизайна и концепции исследования, написание текста статьи; Д.В. Куркин – анализ и описание результатов; К.Н. Корянова – анализ и описание результатов, поиск и анализ литературных источников; Е.С. Мищенко – анализ и описание результатов; Э.Ю. Кесова, Е.Д. Козлов, Е.С. Самошкина, Д.Н. Андреев, Ю.Г. Казаишвили, С.М. Носков – разработка дизайна и концепции клинического исследования.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Garber A.J., Handelsman Y., Grunberger G., Einhorn D., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., Bush M.A., DeFronzo R.A., Garber J.R., Garvey W.T., Hirsch I.B., Jellinger P.S., McGill J.B., Mechanick J.I., Perreault L., Rosenblit P.D., Samson S., Umpierrez G.E. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 EXECUTIVE SUMMARY // *Endocr Pract.* – 2020. – Vol. 26, No. 1. – P. 107–139. DOI: 10.4158/CS-2019-0472
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет.* – 2023. – Т. 26, № 25. – С. 1–231. DOI: 10.14341/DM13042
- Bancks M.P., Ning H., Allen N.B., Bertoni A.G., Carnethon M.R., Correa A., Echouffo-Tcheugui J.B., Lange L.A., Lloyd-Jones D.M., Wilkins J.T. Long-term absolute risk for cardiovascular disease stratified by fasting glucose level // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, No. 3. – P. 457–465. DOI: 10.2337/dc18-1773
- Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., Stehouwer C.D., Lewington S., Pennells L., Thompson A., Sattar N., White I.R., Ray K.K., Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, No. 9733. – P. 2215–2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9. Erratum in: *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, No. 9745. – P. 958.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, No. 6. – P. 580–591. DOI: 10.1056/NEJMoa0706245
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. – Vol. 352, No. 9131. – P. 837–853. Erratum in: *Lancet.* – 1999. – Vol. 354, No. 9178. – P. 602.
- Raghavan S., Vassy J.L., Ho Y.L., Song R.J., Gagnon D.R., Cho K., Wilson P.W.F., Phillips L.S. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, No. 4. – P. e011295. DOI: 10.1161/JAHA.118.011295
- Svensson E., Baggesen L.M., Johnsen S.P., Pedersen L., Nørrelund H., Buhl E.S., Haase C.L., Thomsen R.W. Early glycemic control and magnitude of hba1c reduction predict cardiovascular events and mortality: population-based cohort study of 24,752 metformin initiators // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40, No. 6. – P. 800–807. DOI: 10.2337/dc16-2271
- Mannucci E., Dicembrini I., Lauria A., Pozzilli P. Is glucose control important for prevention of cardiovascular disease in diabetes? // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, Suppl 2. – P. S259–S263. DOI: 10.2337/dcS13-2018
- ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., Collins B.S., Hilliard M.E., Isaacs D., Johnson E.L., Kahan S., Khunti K., Leon J., Lyons S.K., Perry M.L., Prahalad P., Pratley R.E., Seley J.J., Stanton R.C., Gabbay R.A., on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023 // *Diabetes Care.* – 2023. – Vol. 46, Suppl 1. – P. S140–S157. DOI: 10.2337/dc23-S009
- Knudsen L.B., Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – Art. ID: 155. DOI: 10.3389/fendo.2019.00155
- Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., Docherty K.F., Sattar N., Preiss D., Køber L., Petrie M.C., McMurray J.J.V. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 10. – P. 776–785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, No. 3. – P. e2.
- Yu M., Benjamin M.M., Srinivasan S., Morin E.E., Shishatskaya E.I., Schwendeman S.P., Schwendeman A. Battle of GLP-1 delivery technologies // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2018. – Vol. 130. – P. 113–130. DOI: 10.1016/j.addr.2018.07.009
- Hussein H., Zaccardi F., Khunti K., Davies M.J., Patsko E., Dhalwani N.N., Kloecker D.E., Ioannidou E., Gray L.J. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Vol. 22, No. 7. – P. 1035–1046. DOI: 10.1111/dom.14008
- Lyseng-Williamson K.A. Glucagon-like peptide-1 receptor analogues in type 2 diabetes: their use and differential features // *Clin Drug Investig.* – 2019. – Vol. 39, No. 8. – P. 805–819. DOI: 10.1007/s40261-019-00826-0. Erratum in: *Clin Drug Investig.* – 2019. Erratum in: *Clin Drug Investig.* – 2020. – Vol. 40, No. 3. – P. 291.
- Карпов Ю.А., Старостина Е.Г. Семаглутид (Оземпик) с точки зрения эндокринолога и кардиолога: возможности аналогов глюкагоноподобного пептида-1 далеко не исчерпаны // *Атмосфера. Новости кардиологии.* – 2019. – № 4. – С. 3–17. DOI: 10.24411/2076-4189-2019-12170
- Kapitza C., Nosek L., Jensen L., Hartvig H., Jensen C.B., Flint A. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined

- oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel // *J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 55, No. 5. – P. 497–504. DOI: 10.1002/jcph.443
18. Kapitza C., Dahl K., Jacobsen J.B., Axelsen M.B., Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60, No. 8. – P. 1390–1399. DOI: 10.1007/s00125-017-4289-0
19. Nauck M.A., Petrie J.R., Sesti G., Mannucci E., Courrèges J.P., Lindegaard M.L., Jensen C.B., Atkin S.L.; Study 1821 Investigators. A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, No. 2. – P. 231–241. DOI: 10.2337/dc15-0165
20. Marbury T.C., Flint A., Jacobsen J.B., Derving Karsbøl J., Lassetter 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. – Vol. 56, No. 11. – P. 1381–1390. DOI: 10.1007/s40262-017-0528-2
21. Jensen L., Kupcova V., Arold G., Pettersson J., Hjerpested J.B. Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment // *Diabetes Obes Metab.* – 2018. – Vol. 20, No. 4. – P. 998–1005. DOI: 10.1111/dom.13186
22. Jensen L., Helleberg H., Roffel A., van Lier J.J., Bjørnsdottir I., Pedersen P.J., Rowe E., Derving Karsbøl J., Pedersen M.L. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species // *Eur J Pharm Sci.* – 2017. – Vol. 104. – P. 31–41. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.020
23. Baekdal T.A., Thomsen M., Kupčová V., Hansen C.W., Anderson T.W. Pharmacokinetics, Safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment // *J Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 58, No. 10. – P. 1314–1323. DOI: 10.1002/jcph.1131
24. Blundell J., Finlayson G., Axelsen M., Flint A., Gibbons C., Kvist T., Hjerpested J.B. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity // *Diabetes Obes Metab.* – 2017. – Vol. 19, No. 9. – P. 1242–1251. DOI: 10.1111/dom.12932
25. Johnson-Agbakwu C., Brown L., Yuan J., Kissling R., Greenblatt D.J. Effects of flibanserin on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy premenopausal women: a randomized crossover study // *Clin Ther.* – 2018. – Vol. 40, No. 1. – P. 64–73. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.08.021
26. Granhall C., Søndergaard F.L., Thomsen M., Anderson T.W. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment // *Clin Pharmacokinet.* – 2018. – Vol. 57, No. 12. – P. 1571–1580. DOI: 10.1007/s40262-018-0649-2
27. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 4. – P. 251–260. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X
28. Ahrén B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 5. – P. 341–354. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X
29. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I., Holst A.G., Annett M.P., Aroda V.R. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, No. 2. – P. 258–266. DOI: 10.2337/dc17-0417
30. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletič M., Rose L., Axelsen M., Rowe E., DeVries J.H. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 5. – P. 355–366. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2
31. Rodbard H.W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., Araki E., Chu P.L., Wijayasinghe N., Norwood P. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 103, No. 6. – P. 2291–2301. DOI: 10.1210/je.2018-00070
32. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6, No. 4. – P. 275–286. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
33. Napoli R., Berra C., Catarig A.M., Di Loreto C., Donatiello E., Berentzen T.L., Pitocco D., Giorgino F. Once-weekly semaglutide use in patients with type 2 diabetes: Real-world data from the SURE Italy observational study // *Diabetes Obes Metab.* – 2023. – Vol. 25, No. 6. – P. 1658–1667. DOI: 10.1111/dom.15020
34. Wolffenbuttel B.H.R., Brugs M.P., Catarig A.M., Clark A., Kok M., Lieveise A.G., van Soest J. Once-weekly semaglutide use in type 2 diabetes: real-world data from the SURE Netherlands observational study // *Adv Ther.* – 2023. – Vol. 40, No. 3. – P. 920–933. DOI: 10.1007/s12325-022-02385-x
35. Di Folco U., Vallecorsa N., Nardone M.R., Pantano A.L., Tubili C. Effects of semaglutide on cardiovascular risk factors and eating behaviors in type 2 diabetes // *Acta Diabetol.* – 2022. – Vol. 59, No. 10. – P. 1287–1294. DOI: 10.1007/s00592-022-01936-6
36. Witkowski M., Wilkinson L., Webb N., Weids A., Glah D., Vrazic H. A Systematic literature review and network meta-analysis comparing once-weekly semaglutide with other glp-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes previously receiving 1-2 oral anti-diabetic drugs // *Diabetes Ther.* – 2018. – Vol. 9, No. 3. – P. 1149–1167. DOI: 10.1007/s13300-018-0424-2

37. Kanters S., Wilkinson L., Vrazic H., Sharma R., Lopes S., Popoff E., Druyts E. Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, No. 7. – P. e023458. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023458.
38. Hu S., Su X., Fan G. Efficacy and tolerability of the Subcutaneous Semaglutide for type 2 Diabetes patients: an updated systematic review and meta-analysis // *Diabetol Metab Syndr*. – 2023. – Vol. 15. – P. 218. DOI: 10.1186/s13098-023-01195-7
39. Romera I., Cebrián-Cuenca A., Álvarez-Guisasola F., Gomez-Peralta F., Reviriego J. A review of practical issues on the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes // *Diabetes Ther*. – 2019. – Vol. 10, No. 1. – P. 5–19. DOI: 10.1007/s13300-018-0535-9
40. Leiter L.A., Bain S.C., Bhatt D.L., Buse J.B., Mazer C.D., Pratley R.E., Rasmussen S., Ripa M.S., Vrazic H., Verma S. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across baseline blood pressure categories: Analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 trials // *Diabetes Obes Metab*. – 2020. – Vol. 22, No. 9. – P. 1690–1695. DOI: 10.1111/dom.14079
41. Husain M., Bain S.C., Holst A.G., Mark T., Rasmussen S., Lingvay I. Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials // *Cardiovasc Diabetol*. – 2020. – Vol. 19, No. 1. – P. 156. DOI: 10.1186/s12933-020-01106-4
42. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., Van Gaal L.F., Lingvay I., McGowan B.M., Rosenstock J., Tran M.T.D., Wadden T.A., Wharton S., Yokote K., Zeuthen N., Kushner R.F.; STEP 1 Study Group. once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384, No. 11. – P. 989–1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
43. Wadden T.A., Bailey T.S., Billings L.K., Davies M., Frias J.P., Koroleva A., Lingvay I., O'Neil P.M., Rubino D.M., Skovgaard D., Wallenstein S.O.R., Garvey W.T.; STEP 3 Investigators. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, No. 14. – P. 1403–1413. DOI: 10.1001/jama.2021.1831
44. Rubino D., Abrahamsson N., Davies M., Hesse D., Greenway F.L., Jensen C., Lingvay I., Mosenzon O., Rosenstock J., Rubio M.A., Rudofsky G., Tadayon S., Wadden T.A., Dicker D.; STEP 4 Investigators. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, No. 14. – P. 1414–1425. DOI: 10.1001/jama.2021.3224
45. Rubino D.M., Greenway F.L., Khalid U., O'Neil P.M., Rosenstock J., Sørrig R., Wadden T.A., Wizert A., Garvey W.T.; STEP 8 Investigators. 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. – Vol. 327, No. 2. – P. 138–150. DOI: 10.1001/jama.2021.23619
46. Garvey W.T., Batterham R.L., Bhatta M., Buscemi S., Christensen L.N., Frias J.P., Jódar E., Kandler K., Rigas G., Wadden T.A., Wharton S.; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial // *Nat Med*. – 2022. – Vol. 28, No. 10. – P. 2083–2091. DOI: 10.1038/s41591-022-02026-4
47. Davies M., Færch L., Jeppesen O.K., Pakseresht A., Pedersen S.D., Perreault L., Rosenstock J., Shimomura I., Viljoen A., Wadden T.A., Lingvay I.; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, No. 10278. – P. 971–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0
48. Bandyopadhyay S., Das S., Samajdar S.S., Joshi S.R. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab Syndr*. – 2023. – Vol. 17, No. 10. – P. 102849. DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102849
49. Gumieniczek A., Berecka-Rycerz A. Metabolism and chemical degradation of new antidiabetic drugs: a review of analytical approaches for analysis of glitides and gliflozins // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 8. – P. 2127. DOI: 10.3390/biomedicines11082127
50. D'Hondt M., Bracke N., Taevernier L., Gevaert B., Verbeke F., Wynendaele E., De Spiegeleer B. Related impurities in peptide medicines // *J Pharm Biomed Anal*. – 2014. – Vol. 101. – P. 2–30. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.06.012
51. Li X., Fu Y., Zhang L., Yao L., Li W. Preparation method for semaglutide. WO2021143073A1, 2021.
52. Lester J., Lobo M., Chandrasekan C., Doshi S., Lalchand C., Nandlal G.Y., Nikhil U.M., Kodandaraman V. An improved process for fmoc synthesis of semaglutide. WO2023012709A1, 2023.
53. Zhang B., Xu W., Yin C., Tang Y. Characterization of low-level D-amino acid isomeric impurities of Semaglutide using liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry // *J Pharm Biomed Anal*. – 2023. – Vol. 224. – Art. ID: 115164. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.115164
54. Hong S.Y., Oh J.E., Lee K.H. Effect of D-amino acid substitution on the stability, the secondary structure, and the activity of membrane-active peptide // *Biochem Pharmacol*. – 1999. – Vol. 58, No. 11. – P. 1775–1780. DOI: 10.1016/S0006-2952(99)00259-2
55. Гурова О.Ю., Фадеев В.В., Малолеткина Е.С. Инъекционная терапия при сахарном диабете 2 типа: существуют ли эффективные способы повышения приверженности лечению? // *Сахарный диабет*. – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 524–533. DOI: 10.14341/DM9603

АВТОРЫ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного

диабета как глобальная проблема», ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заслуженный деятель науки РФ. ORCID ID: 0000-0002-7936-7619. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Шохин Игорь Евгеньевич – доктор фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1185-8630. E-mail: i.shohin@cpha.ru

Рогожина Екатерина Алексеевна – соискатель кафедры биотехнологии и промышленной фармации, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет». ORCID ID: 0000-0002-3325-2605. E-mail: e.kate.rogozhina@gmail.com

Бодрова Татьяна Геннадьевна – соискатель научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-0881-4880. E-mail: btatg@mail.ru

Невретдинова Мария Евгеньевна – врач-терапевт ООО «Практика здоровья». ORCID ID: 0000-0003-3008-4594. E-mail: mariamdoc@mail.ru

Белый Петр Александрович – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Щербакова Виктория Сергеевна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: Victoria_kaptar@mail.ru

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, директор научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Мищенко Екатерина Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры токсикологической и аналитической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7778-8391. E-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru

Кесова Элина Юрьевна – студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0009-0005-0553-8365. E-mail: elkesova@icloud.com

Козлов Евгений Дмитриевич – старший преподаватель кафедры амбулаторно-поликлинической терапии медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-8373-6109. E-mail: dr.kozlov@yandex.ru

Самошкина Елена Семеновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-8192-7902. E-mail: esamoshkina@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ. ORCID ID: 0000-0002-4007-7112. E-mail: dna-mit8@mail.ru

Казаишвили Юрий Георгиевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава РФ. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza@bk.ru

Носков Сергей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; терапевт, главный исследователь ГБУЗ ЯО «КБ № 3», Ярославль, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3456-9409. E-mail: Noskov03@gmail.com

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru