

УДК 615.032



Сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата для лечения ожирения на основе семаглутида

А.С. Аметов¹, П.А. Белый², К.Я. Заславская³, Е.А. Рогожина⁴, В.С. Щербакова⁵, Ю.Г. Казаишвили⁵,
А.В. Таганов⁶, Т.Г. Бодрова², Е.С. Мищенко⁷, К.Н. Корянова⁷, Л.И. Щербакова⁷

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 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», 119454, Россия, г. Москва, пр-кт Вернадского, д. 78

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁷ 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

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Получена 30.07.2024

После рецензирования 15.10.2024

Принята к печати 23.11.2024

Одним из новых классов препаратов для снижения массы тела при избыточном весе и ожирении, безопасность и эффективность которых доказаны в масштабных исследованиях, являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1). Отдельно стоит выделить основного представителя из класса АР ГПП-1 — семаглутид. Данный препарат в дозе 2,4 мг продемонстрировал клинически значимые результаты в отношении уменьшения массы тела и улучшения параметров кардиометаболического здоровья.

Цель. Оценить фармакокинетические параметры, биоэквивалентность, безопасность, переносимость и иммуногенность отечественного лекарственного препарата Велгия® (WRYC12301) в дозировках 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) в сравнении с референтным препаратом Wegovy® (Ново Нордиск А/С, Дания) в дозировках 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл).

Материалы и методы. Исследование было проведено в период с марта по июнь 2024 года. Добровольцы (n=60) были рандомизированы в 4 группы (n=15 в каждой) в соотношении 1:1 для исследования дозировки семаглутида 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) — Группа 1, 2 и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) — Группа 3, 4. Исследуемый препарат и препарат

Для цитирования: А.С. Аметов, П.А. Белый, К.Я. Заславская, Е.А. Рогожина, В.С. Щербакова, Ю.Г. Казаишвили, А.В. Таганов, Т.Г. Бодрова, Е.С. Мищенко, К.Н. Корянова, Л.И. Щербакова. Сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата для лечения ожирения на основе семаглутида. *Фармация и фармакология*. 2024;12(3):231-246. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-231-246

© А.С. Аметов, П.А. Белый, К.Я. Заславская, Е.А. Рогожина, В.С. Щербакова, Ю.Г. Казаишвили, А.В. Таганов, Т.Г. Бодрова, Е.С. Мищенко, К.Н. Корянова, Л.И. Щербакова, 2024

For citation: A.S. Ametov, P.A. Bely, K.Y. Zaslavskaya, E.A. Rogozhina, V.S. Shcherbakova, Y.G. Kazaishvili, A.V. Taganov, T.G. Bodrova, E.S. Mishshenko, K.N. Koryanova, L.I. Shcherbakova. Comparative analysis of pharmacokinetic parameters, bioequivalence, safety, tolerability and immunogenicity of semaglutide-based drug for the treatment of obesity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(3):231-246. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-231-246

сравнения вводили подкожно в переднюю брюшную стенку. Были изучены фармакокинетические параметры, биоэквивалентность, безопасность, переносимость и иммуногенность исследуемого препарата семаглутида (раствор для подкожного введения, АО «Биохимик», Россия). Определены некоторые показатели, регламентирующие качество активной фармацевтической субстанции семаглутид.

Результаты. Полученные 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношения значений $C_{\max}$ и $AUC_{(0-t)}$ исследуемого и референтного препарата (Группа 1, 2) в дозировке 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) составили для $C_{\max}$ — 85,19–114,36% и $AUC_{(0-t)}$ — 81,35–112,60%, соответственно, для Группы 3, 4 дозировки 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) — $C_{\max}$ составил 83,18–111,3%, а $AUC_{(0-t)}$ — 91,70–120,89%, соответственно. Полученные 90% ДИ лежат в установленных границах, что подтверждает биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов. Все зарегистрированные в ходе исследования нежелательные явления были лёгкой степени тяжести. По результатам анализа параметров иммуногенности у добровольцев не были выявлены антитела к семаглутиду в сыворотке крови.

Заключение. В ходе проведённого исследования была подтверждена биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов. Был продемонстрирован высокий профиль безопасности и отсутствие иммуногенности у российского препарата Велгия® (WRYC12301, семаглутид, раствор для подкожного введения, АО «Биохимик», Россия) в сравнении с зарубежным референтным препаратом (семаглутид, раствор для подкожного введения, Ново Нордиск А/С, Дания) в дозировках 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл).

Ключевые слова: семаглутид; агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ожирение; подкожное введение; безопасность; переносимость; иммуногенность; фармакокинетические параметры

Список сокращений: СД 2 — сахарный диабет 2 типа; МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; АР ГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; HbA1c — гликированный гемоглобин; ИФА — иммуноферментный анализ; ИМТ — индекс массы тела; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БАД — биологически активная добавка; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; ЭКГ — электрокардиография; НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьёзное нежелательное явление; ДИ — доверительный интервал; АФС — активная фармацевтическая субстанция.

Comparative analysis of pharmacokinetic parameters, bioequivalence, safety, tolerability and immunogenicity of semaglutide-based drug for the treatment of obesity

A.S. Ametov¹, P.A. Bely², K.Y. Zaslavskaya³, E.A. Rogozhina⁴, V.S. Shcherbakova⁵, Y.G. Kazaishvili⁵, A.V. Taganov⁶, T.G. Bodrova², E.S. Mishshenko⁷, K.N. Koryanova⁷, L.I. Shcherbakova⁷

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

² Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

³ National Research Mordovia State University, 68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

⁴ MIREA, Russian Technological University, 78, Vernadsky Ave., Moscow, Russia, 119454

⁵ Tver State Medical University, 4, Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁶ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), 6, Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia, 117198

⁷ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Received 30 July 2024

After peer review 15 Oct 2024

Accepted 23 Nov 2024

One of the new classes of drugs for weight loss in overweight and obesity, the safety and efficacy of which have been proven in large-scale studies, are glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 agonists). Separately, it is worth highlighting the main representative from the GLP-1 agonists class, semaglutide. At a dose of 2.4 mg, this drug demonstrated clinically significant results in terms of the body weight reduction and improvement of cardiometabolic health.

The aim of the work was to evaluate pharmacokinetic parameters, bioequivalence, safety, tolerability and immunogenicity of the Velgia® (WRYC12301) at doses of 0.25 mg (0.68 mg/mL) and 2.4 mg (3.2 mg/mL) in comparison with the reference drug Wegovy® (Novo Nordisk A/S, Denmark) at the doses of 0.25 mg (0.68 mg/mL) and 2.4 mg (3.2 mg/mL).

Materials and methods. The study was conducted between March and June 2024. The volunteers ($n=60$) were randomised into 4 groups ($n=15$ in each) in a 1:1 ratio to study the semaglutide dosages of 0.25 mg/dose (0.68 mg/mL) in Groups 1, 2 and 2.4 mg/dose (3.2 mg/mL) in Groups 3, 4. The study drug and the reference drug were injected subcutaneously into the anterior abdominal wall. Pharmacokinetic parameters, bioequivalence, safety, tolerability and immunogenicity of

semaglutide (solution for subcutaneous administration, JSC Biochemik, Russia) were studied. Some parameters regulating the quality of the active pharmaceutical substance semaglutide, were determined.

Results. The obtained 90% confidence intervals (CIs) for the ratio of C_{max} and $AUC_{(0-t)}$ values of the study and reference drugs (Groups 1, 2) at a dose of 0.25 mg (0, 68 mg/mL) were 85.19–114.36% for C_{max} and 81.35–112.60% for $AUC_{(0-t)}$, respectively, while for Groups 3, 4, at a dose of 2.4 mg (3.2 mg/mL), C_{max} was 83.18–111.3% and $AUC_{(0-t)}$ was 91.70–120.89%, respectively. The obtained 90% CI lies within the established limits, which confirms the bioequivalence of the study and reference drugs. All adverse events registered during the study were of mild severity. According to the results of the immunogenicity parameters analysis, no antibodies to semaglutide were detected in the serum of volunteers.

Conclusion. In the course of the study, the bioequivalence of the study and reference drugs was confirmed. A high safety profile and absence of immunogenicity were demonstrated for the Russian drug Velgia® (WRYC12301, semaglutide, solution for a subcutaneous administration, JSC Biochemik, Russia) in comparison with the reference drug (semaglutide, solution for a subcutaneous administration, Novo Nordisk A/S, Denmark) in doses of 0.25 mg/dose (0.68 mg/mL) and 2.4 mg/dose (3.2 mg/mL).

Keywords: semaglutide; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; obesity; subcutaneous administration; safety; tolerability; immunogenicity; pharmacokinetic parameters

Abbreviations: T2D — type 2 diabetes; MAFLD — metabolic-associated fatty liver disease; GLP-1 — glucagon-like peptide-1; GLP-1 agonists — glucagon-like peptide-1 receptor agonists; HbA1c — glycated haemoglobin; ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay; BMI — body mass index; GI — gastrointestinal tract; BAC — biologically active compound; HR — heart rate; RR — respiratory rate; ECG — electrocardiography; AE — adverse event; SAE — serious adverse event; CI — confidence interval; API — active pharmaceutical ingredients.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение стало одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в современном мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2022 году каждый восьмой человек на планете страдал ожирением. Согласно прогнозам, к 2025 году около 46% взрослого населения планеты будут иметь избыточную массу тела [1].

Ожирение (индекс массы тела [ИМТ] >30 кг/м²) и избыточная масса тела (ИМТ=25–29,9 кг/м²) относят к хроническим заболеваниям, которые характеризуются избыточным накоплением жировой ткани в организме в результате превышения энергетической ценности (калорийности) рациона питания над физиологическими потребностями человека. Наличие ожирения и избыточной массы тела относят к основным факторам риска развития ряда хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД 2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), онкологические заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, нарушения ментального здоровья и др. [2].

Доказано, что снижение массы тела на 5–10% способствует улучшению гликемического контроля, снижению факторов риска развития ССЗ, а также инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, нарушения липидного обмена, включая показатели концентрации холестерина и триглицеридов, маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Лечение ожирения и избыточной массы тела основано на комплексном подходе, включающем правильное питание, физическую активность, фармакологическую терапию и, при необходимости, эндоскопические процедуры или, в отдельных случаях, бариатрическую хирургию [3]. При этом модификация образа жизни без дополнительной терапии обеспечивает клинически

значимое снижение массы тела лишь у небольшой категории больных. Согласно данным статистических исследований удерживать достигнутый вес после похудения удаётся лишь 10% людей, остальные возвращаются к прежним привычкам и к исходным параметрам веса [4, 5]. Стоит отметить, что лечение ожирения и избыточной массы тела с помощью бариатрической хирургии связано с целым рядом ограничений и возможными осложнениями как во время, так и после хирургического вмешательства [1, 6, 7].

Последние научные достижения в изучении патогенеза ожирения позволили разработать и внедрить в клиническую практику новые перспективные препараты для снижения избыточного веса и удержания достигнутого результата. Учитывая роль глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в регуляции обмена глюкозы и энергобаланса, а также значимые эффекты в отношении других органов и систем, были разработаны препараты, способные стимулировать рецепторы ГПП-1 подобно нативному гормону — АР ГПП-1 [7, 8].

Семаглутид представляет собой аналог человеческого ГПП-1, имеющий 94% гомологичности. Период полувыведения семаглутида (около 1 недели) позволяет применять его подкожно 1 раз в неделю. Применение у больных с СД 2 способствовало не только эффективному контролю гликемии, но и приводило к достоверному снижению веса и контролю рисков ССЗ. Первоначально семаглутид был одобрен для лечения СД 2 в дозе 0,5 или 1,0 мг в неделю, в 2021 году FDA¹ одобрила дозировку 2,4 мг [9, 10].

¹ U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014 (For Immediate Release: June 04, 2021). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>

В ходе клинического исследования SUSTAIN, а также в реальной клинической практике было отмечено дозозависимое действие семаглутида на снижение массы тела у больных СД 2. В связи с этим, для оценки влияния семаглутида на вес у пациентов без сахарного диабета были проведены клинические исследования 2 фазы, в которых были выявлены эффективные дозы и концентрации семаглутида, соответствующие 1,7 мг и 2,4 мг [11].

Согласно результатам клинического исследования STEP 1: в группе семаглутида 9 пациентов из 10 достигли клинически значимого снижения веса на 5% и более, а каждый третий — уменьшения массы тела на 20% и более. Среднее снижение массы тела составило 16,9% от исходной (17,2 против 2,7 кг в группе плацебо). Снижение массы тела происходило, в основном, за счёт жировой ткани — минус 10,4 кг в группе семаглутид (2,4 мг) и минус 1,17 кг в группе плацебо. Терапия семаглутидом в дозе 2,4 мг оказывала более благоприятное влияние на кардиометаболическое здоровье: данная дозировка способствовала уменьшению окружности талии (-15,22 см), нормализации липидного профиля и артериального давления [12, 13].

В клиническом исследовании STEP 2 оценивали влияние терапии семаглутидом в отношении снижения веса (0,25, 0,5, 1,0, 1,7 и 2,4 мг) по сравнению с семаглутидом для лечения СД 2 (0,25, 0,5 и 1,0 мг) у больных с сахарным диабетом (HbA1c: 7–10%, стаж диабета в среднем — 8 лет). Участники исследования, получавшие семаглутид для лечения ожирения продемонстрировали клинически значимое снижение массы тела на 9,64% от исходной по сравнению с 6,99% при применении препарата в дозе 1,0 мг. Доля пациентов, достигших уменьшения веса на 10% и более составила 45,6% в группе семаглутида (2,4 мг) против 28,7% в группе семаглутида (1,0 мг). Обращают на себя внимание результаты клинического исследования, полученные на 8–12 неделе, когда больные принимали одинаковые дозы препарата 0,5–1,0 мг: снижение массы тела имеет статистические различия ($p < 0,05$) в пользу препарата от ожирения. В данном исследовании показано, что не только доза, но и специально подобранная и научно обоснованная концентрация определяет динамику снижения веса, поскольку позволяет максимально эффективно преодолевать физиологические барьеры и воздействовать на рецепторы ГПП-1, в частности, в мозговых структурах системы вознаграждения. Именно это определяет выраженное действие препарата в отношении формирования рационального пищевого поведения и снижения тяги к сладкой и жирной пище [14].

В ходе двухлетнего клинического исследования STEP 5 применение семаглутида в отношении ожирения способствовало не только значимому

снижению веса (-15,2 против -2,6%), но и удержанию достигнутого результата на протяжении всего периода наблюдения. По результатам терапии в когорте пациентов, получавших семаглутид в дозе 2,4 мг, 83,3% пациентов снизили вес на $\geq 5\%$ и более, 67,4% — на $\geq 10\%$, 56,8% — на $\geq 15\%$, 39,4% — на $\geq 20\%$ [15].

В многоцентровом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании SELECT с участием 17 604 пациентов из 41 страны продемонстрировано, что назначение семаглутида в дозе 2,4 мг пациентам с ССЗ и ожирением / избыточной массой тела без сахарного диабета приводит к снижению риска сердечно-сосудистых катастроф (MACE) на 20%, в том числе к снижению смертельных исходов, снижению рисков нефатального инфаркта, что кардинально меняет сценарий лечения ожирения в долгосрочной перспективе [13]. Накопленные данные по применению семаглутида в дозировке 2,4 мг позволили включить препарат в клинические рекомендации по профилактике инсульта, что доказывает эффективность данного вида терапии в достижении основной цели лечения ожирения — снижение рисков осложнений и восстановление метаболического здоровья [16, 17].

Важно отметить, что за счёт сходства с физиологическими гормонами повышение дозировки не коррелирует с повышением частоты побочных эффектов. Семаглутид в дозировке 2,4 мг характеризуется благоприятным профилем безопасности, аналогичным профилю безопасности семаглутида 1,0 мг [18, 19].

Семаглутид в дозировке 2,4 мг для лечения ожирения и избыточной массы тела, в том числе у пациентов с СД 2, зарегистрирован в Европе и США под торговым наименованием Wegovy^{®2,3}. Данный препарат не зарегистрирован в России и до недавнего времени российские специалисты не имели возможности использовать данный препарат в клинической практике.

ПАО «Промомед» более 20 лет обеспечивает систему здравоохранения надежными препаратами для лечения ожирения и избыточной массы тела с высоким уровнем доказательности, и первая в стране разработала собственную технологию полного цикла для препаратов АР ГПП-1 (лираглутид, семаглутид) — от химического синтеза и выделения активных фармацевтических субстанций до производства готовой лекарственной формы. Препараты на основе лираглутида 3,0 мг (Энлигрия[®]) и семаглутид 1,0 мг (Квинсента[®]) были зарегистрированы во второй половине 2023 года и в полном объёме стали заменителями «ушедших» с рынка иностранных предшественников.

² Там же.

³ EMA. Wegovy. Overview. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>

ЦЕЛЬ. Оценить фармакокинетические параметры, биоэквивалентность, безопасность, переносимость и иммуногенность лекарственного препарата Велгия® (WRYC12301, семаглутид) в дозировках 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) в сравнении с референтным препаратом Wegovy® (Ново Нордиск А/С, Дания) в дозировках 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное параллельное исследование биоэквивалентности в условиях однократного подкожного введения, исследуемого препарата / препарата сравнения натошак здоровым добровольцам. Блок-схема дизайна (с учётом продолжительности) представлена на рисунке 1.

Процедура рандомизации

Добровольцы, успешно прошедшие процедуру скрининга (соответствовавшие критериям отбора), были рандомизированы в клиническое исследование. Каждому рандомизированному добровольцу был присвоен в соответствии с планом рандомизации с использованием программного обеспечения WinPeri 11.65 (модуль ETCETERA 3.26) методом генерации случайных чисел (с присвоением номеров добровольцам – от 01 до 60). Добровольцы ($n=60$) были рандомизированы в 4 группы в соотношении 1:1.

В случае досрочного выбывания добровольца из клинического исследования его рандомизационный номер повторно не использовался, и доброволец впоследствии уже не мог вернуться в исследование.

Объекты исследования и критерии соответствия

В исследовании было рандомизировано 60 здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно с ИМТ= 25–30 кг/м² включительно, соответствовавших всем критериям включения и не соответствовавших ни одному критерию не включения.

Все участники подписали форму информированного согласия, а также изъявили способность и желание выполнять все предписания Протокола исследования.

Основными критериями включения были:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- масса тела >50 кг;
- ИМТ=25–30 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 отягощённого 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-х 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-го типа в анамнезе; тяжёлая депрессия; суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе; острые инфекционные заболевания или симптомы ОРВИ в течение менее 4-х 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 (НЯ), 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 исследования. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила не более 35 дней (с учётом периода скрининга).

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование было проведено на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3» (Ярославль, Россия) в период с марта по июнь 2024 года.

Характеристика используемых препаратов

Для проведения исследования были использованы: исследуемый препарат (Велгия®; WRYC12301; ИП; семаглутид, раствор для подкожного введения, АО «Биохимик», Россия) в дозировках 0,25 и 2,4 мг/мл и препарат сравнения (Wegovy®; ПС; семаглутид, препарат для подкожного введения, Ново Нордиск А/С, Дания) в дозировках 0,68 и 2,4 мг/мл.

Введение препаратов

Добровольцы получали препараты утром натощак подкожно в переднюю брюшную стенку. Группа 1 ($n=15$) и Группа 2 ($n=15$) получала исследуемый препарат и референтный препарат в дозе 0,5 мг (однократное введение 2 доз по 0,25 мг/доза), Группа 3 ($n=15$) и Группа 4 ($n=15$) — в 2,4 мг (однократное введение 1 дозы 2,4 мг/доза).

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 удалён после отбора пробы крови в точке 12 ч (день 1). После удаления катетера отбор крови у добровольцев проводился путём венепункции.

Отбор проб крови для определения фармакокинетических параметров осуществляли в следующие временные точки: 1, 0,5 и 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 ИП / ПС.

Отбор проб крови для изучения иммуногенности осуществляли у добровольцев, получавших ИП в дозировке 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) (Группа 3) и ПС в дозировке 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) (Группа 4) 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 добровольцев из Групп 3 и 4 (по 6 мл каждый) для исследования иммуногенности.

На скрининге проводился отбор крови объёмом не более 25 мл для проведения стандартного клинического, биохимического, серологического анализов и определения уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра.

Отбор образцов крови проводили в пробирки для получения сыворотки с активатором свертывания. Далее образцы аккуратно перемешивали 5–8 раз для лучшего контакта крови с активатором свертывания. Затем пробирки с образцами крови оставляли на столе в вертикальном положении при температуре 18–25°C до полного свертывания (образования сгустка). После образования сгустка пробирки центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин при температуре 18–25°C (центрифуга медицинская Eppendorf 5702 R № 0006208, Eppendorf, Германия). 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

Расчёт фармакокинетических параметров проводился по концентрации семаглутида в сыворотке крови. Количественное определение семаглутида осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Хроматографическое разделение и детектирование проводили на жидкостном хроматографе LC-20 Prominence Nexera XR (Shimadzu, Япония) и tandemном масс-спектрометрическом детекторе LCMS-8040 (тройной квадруполь) с использованием колонки Phenomenex Kinetex C18, 100×3,0 мм, 5 мкм. Для определения параметров иммуногенности использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА).

Оценку иммуногенности проводили на добровольцах, у которых были обнаружены антитела к семаглутиду. Количественное определение антител к семаглутиду в калибровочных образцах и

образцах контроля качества проводилось с помощью фотометра для микропланшетов HiPo MPP-96 (Biosan, Латвия) с использованием ИФА-набора «KRIBIOLISA™ Anti-Semaglutide (Ozempic™) ELISA (competitive)» (Krishgen BioSystems, США).

Оценка безопасности и переносимости

Для оценки безопасности ИП учитывали частоту и степень тяжести НЯ, зарегистрированных по данным отклонений от нормы результатов лабораторных анализов, физикального осмотра, оценки основных жизненно важных показателей, электрокардиограммы (ЭКГ); количество случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и/или серьезных (СНЯ), в том числе связанных с ИП / ПС. Переносимость препарата оценивалась врачом-исследователем по шкале Лайкерта.

Среди критериев оценки иммуногенности учитывали: количество (%) добровольцев, у которых были обнаружены антитела к семаглутиду.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3» (выписка из протокола № 202 от 21.03.2024 г.).

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

Расчёт проводился на основании данных о межиндивидуальной вариабельности (CV_{inter}) семаглутида, представленных в Clinical Review (S) Semaglutide [1].

Так как значение CV_{inter} семаглутида не было опубликовано напрямую, оно было рассчитано на основании представленных данных в программной среде R, с помощью пакета PowerTOST с использованием функции «CV from CI». Расчёт необходимой численности был выполнен при помощи программы PASS 11 (PASS 11 PLUS, Великобритания). Для стандартных условий дизайна с двумя параллельными группами, принимая в расчёт, что 90% ДИ составят 80,00–125,00%, $CV_{inter}=17\%$, $\alpha=0,05$, мощность исследования – 80%, отношение ИП / ПС составит 0,95, необходимо включение не менее 26 здоровых добровольцев (по 13 в каждую дозовую группу), которые полностью завершат исследование и будут приняты в статистический анализ.

Методы статистического анализа данных

Целью исследования была оценка фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и параметров

иммуногенности ИП в дозировках 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) в сравнении с ПС.

База первичных данных была создана в программе MS Excel 19 (Microsoft Corp., США) при обработке регистрационных карт, полученных из исследовательского центра. Расчёт фармакокинетических параметров, статистический анализ показателей безопасности и оформление результатов проводились с использованием статистических пакетов (StatSoft Statistica версии 10.0/13.3, IBM SPSS Statistics 22 и с помощью программы R project (актуальная версия, лицензия GPL-2/GPL-3) с расширением bear). Были рассчитаны следующие фармакокинетические переменные: C_{max} — максимальная концентрация вещества в сыворотке крови; t_{max} — время достижения C_{max} ; $AUC_{(0-t)}$ — площадь под кривой «концентрация — время» с момента введения лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ; $AUC_{(0-\infty)}$ — площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до бесконечности; $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ — отношение значений $AUC_{(0-t)}$ к $AUC_{(0-\infty)}$; K_{el} — константа скорости терминальной элиминации; $t_{1/2}$ — период полувыведения; V_d — объём распределения; $AUC_{(t-\infty)}$ — остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, определяемая по формуле $AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}$. Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов делали по отношению параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ исследуемого лекарственного препарата к референтному лекарственному препарату, которые должны были лежать в интервале 80,00–125,00% при 90% доверительном интервале (ДИ).

Для всех фармакокинетических показателей рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое (Mean), стандартное отклонение среднего (SD), коэффициент вариации (CV), медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное значения (Max), разброс.

Для анализа частотных показателей было проведено сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера (или критерия χ^2 («хи-квадрат»). Для сравнения количественных непрерывных показателей использовался t -критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (в случае распределения, отличного от нормального). Проверка на нормальность распределения данных проводилась общепринятыми методами (критерий Шапиро-Уилка или критерий Колмогорова-Смирнова). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Контроль качества активной фармацевтической субстанции семаглутида

Оценку внешнего вида всех исследуемых образцов активной фармацевтической субстанции (АФС) семаглутида проводили визуально. Определение значений удельного оптического вращения проводили в соответствии с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического Союза (ФЕАЭС) общая фармакопейная статья (ОФС) 2.1.2.7. «Оптическое вращение».

Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе LCMS-9030 (Shimadzu, Япония) методом ионизационного электрораспыления (ESI-MS). Для работы использовали следующие параметры: напряжение на капилляре — 4,0 кВ; диапазон сканирования масс — 500–2000 m/z ; внешняя калибровка раствором натрия йодида в MeOH / H_2O ; осушающие и подогревающие газы — азот (по 10 л/мин); распыляющий газ — азот (3 л/мин); температура интерфейса — 300°C. Молекулярные ионы в спектрах анализировали в программе LabSolutions v.5.114 (LabSolutions Series, Shimadzu, Япония).

Метод контроля по показателю «Пептидное картирование» включал ферментативное расщепление белков до образования пептидных фрагментов с последующим их разделением и идентификацией с помощью ВЭЖХ (ФЕАЭС ОФС 2.1.2.39. «Пептидное картирование»). Для исследования использовали жидкостной хроматограф высокого давления с УФ-детектором Agilent (Agilent Technologies, США) и колонку 150×4,6 мм, заполненную сорбентом XBridge Peptide BEH C18 (4,6×150 мм, 3,5 мкм), режим элюирования — градиентный. Детекцию проводили при длине волны 214 нм.

Определение количественного содержания и идентификацию родственных примесей в образцах субстанции семаглутида проводили методом ВЭЖХ (ФЕАЭС ОФС 2.1.2.28. «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Для исследования использовали жидкостной хроматограф высокого давления с УФ-детектором Agilent, колонку Kinetex 2,6 мкм C18 100 Å, LC Column 150×4,6 мм, режим элюирования — градиентный. Детекцию проводили при длине волны 210 нм.

Определение содержания уксусной и трифторуксусной кислоты проводили методом ВЭЖХ (ФЕАЭС ОФС 2.1.2.28. «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Для исследования использовали жидкостной хроматограф высокого давления с УФ-детектором Agilent, колонку Luna C18(2) 5 мкм 4,6×250 мм, режим элюирования — градиентный. Детекцию проводили при длине волны 210 нм.

Оценку содержания бактериальных эндотоксинов проводили в соответствии с ФЕАЭС

ОФС 2.1.6.8. «Бактериальные эндотоксины». Общее количество аэробных бактерий, дрожжей и плесени определяли согласно ФЕАЭС ОФС 2.3.1.2. «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным результатом исследования была оценка фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата Велгия® в дозировках 0,25 (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) в сравнении с референтным препаратом Wegovy® (Ново Нордиск А/С, Дания) в дозировках 0,25 (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл).

Популяция

В исследовании приняли участие 60 добровольцев мужского и женского пола. Основные антропометрические характеристики и распределение по полу приведены в таблице 1.

Оценка биоэквивалентности

Средние значения основных и дополнительных фармакокинетических параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения представлены в таблице 2.

На рисунке 2 представлены усреднённые фармакокинетические профили после введения исследуемого препарата и препарата сравнения в дозировке 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл). Как видно из сравниваемых кривых, наблюдается сопоставимость характера зависимости «концентрация–время» для изучаемых препаратов.

На рисунке 3 представлены усреднённые фармакокинетические профили со стандартными отклонениями и без них после введения исследуемого препарата и препарата сравнения в дозировке 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл). Как видно из сравниваемых кривых, характер зависимости «концентрация–время» для сравниваемых препаратов также практически не отличался.

По результатам статистического анализа полученные 90%-ные ДИ для отношения значений C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ исследуемого препарата Велгия® и референтного препарата Wegovy® в дозировке 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) — Группа 1, 2 — составили для C_{max} — 85,19–114,36% и $AUC_{(0-t)}$ — 81,35–112,60%, соответственно, для дозировки 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) — Группа 3, 4 — C_{max} составил 83,18–111,3%, а $AUC_{(0-t)}$ — 91,70–120,89%, соответственно. Полученные ДИ лежат в установленных границах, что подтверждает биоэквивалентность исследуемых препаратов.

Оценка безопасности и переносимости

Все добровольцы завершили исследование полностью в соответствии с утвержденным протоколом исследования. В ходе исследования у добровольцев Группы 1 и Группы 2 (дозировка 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл)) не было зарегистрировано НЯ. В Группе 3 и Группе 4 (дозировка 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл)) у добровольцев были зарегистрированы единичные случаи НЯ, сходные по типу (тошнота или рвота), частоте проявления и степени тяжести, как в группе исследуемого препарата, так и группе препарата сравнения. Все зарегистрированные в ходе исследования НЯ были лёгкой степени тяжести. Характер и частота НЯ соответствовал известному профилю для семаглутида и не требовал отмены терапии.

Переносимость ИП / ПС в дозировке 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл) и 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл) была оценена как «хорошая» и «удовлетворительная» в 100% случаев и была сопоставима с препаратом сравнения.

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, что подтверждает концепцию преимущества химического «происхождения» препарата.

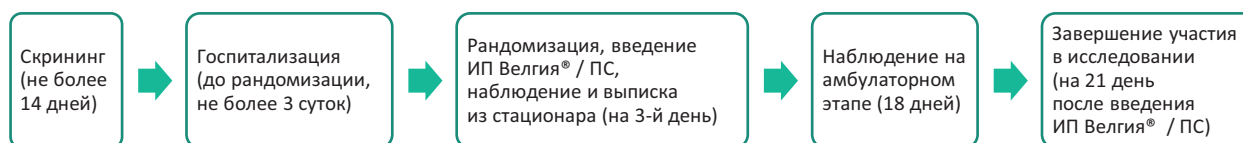


Рисунок 1 — Дизайн исследования

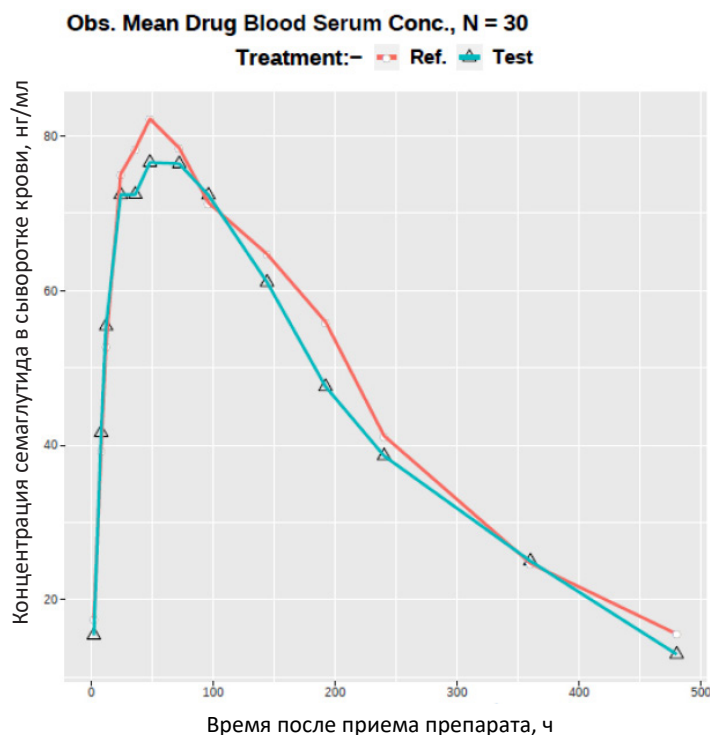


Рисунок 2 — Усреднённые фармакокинетические профили после введения исследуемого препарата Велгия® и препарата сравнения Wegovy® в дозировке 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл)

Примечание: Ref. — референсный препарат / препарат сравнения; Test — исследуемый препарат.

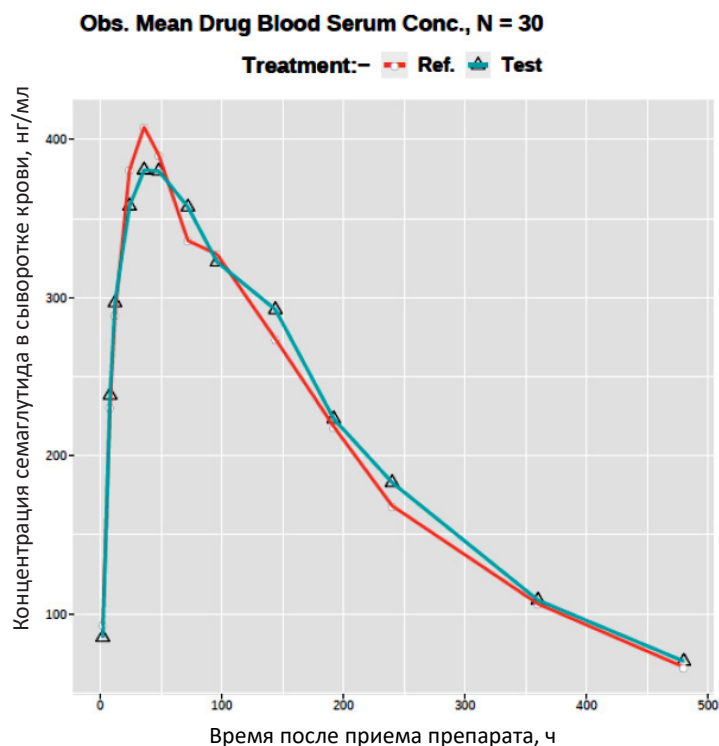


Рисунок 3 – Усреднённые фармакокинетические профили после введения исследуемого препарата Велгия® и препарата сравнения Wegovy® в дозировке 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл)

Примечание: Ref. — референсный препарат / препарат сравнения; Test — исследуемый препарат.

Таблица 1 – Описательная характеристика демографических и антропометрических данных добровольцев групп исследуемого препарата и препарата сравнения

Показатель		Доза 0,5 мг (2 дозы по 0,25 мг/доза), n=30			Доза 2,4 мг, n=30		
Пол, n (%):							
	Муж.	8 (26,67%)			21 (70%)		
	Жен.	22 (72,33%)			9 (30%)		
–		Среднее	-95% ДИ	95% ДИ	Среднее	-95% ДИ	95% ДИ
Возраст, полных лет		45,13	41,76	48,51	43,87	40,60	47,13
Масса тела, кг		75,71	73,05	78,37	82,89	80,37	85,41
Рост, см		169,40	166,58	172,21	175,77	172,82	178,71
ИМТ, кг ² /м		26,35	25,97	26,72	26,81	26,42	27,21

Таблица 2 – Фармакокинетические параметры, рассчитанные для исследуемых дозировок препаратов

Параметр, ед. изм.	Дозировка 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл), Mean±SD		Дозировка 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл), Mean±SD	
	Велгия®	Wegovy®	Велгия®	Wegovy®
C_{max} , нг/мл	85,63±22,14	86,75±16,12	417,54±83,16	433,85±125,47
$AUC_{(0-t)}$, нгч/мл	19458,26±5374,17	20330,32±4374,67	94426,48±18947,4	89684,6±21791,3
$AUC_{(0-\infty)}$, нгч/мл	22168,60±7014,38	23829,36±6296,99	112034,65±25345,73	106204,16±25136,1
k_{el} , ч ⁻¹	0,005±0,003	0,005±0,001	0,004±0,001	0,004±0,001
t_{max} , ч	52,46±35,19	51,47±54,2	40,53±26,24	45,67±22,16
$t_{1/2}$, ч	139,7±43,1	149,77±38,16	167,68±43,24	167,77±39,34
$AUC_{(t-\infty)}$, %	9,73±5,51	12,55±7,62	13,99±6,78	14,51±5,8
V_d , л	4,55±1,37	4,53±1,49	5,18±1,55	5,47±1,96
$AUC_{(0-t)} / AUC_{(0-\infty)}$, %	87,77±5,51	85,32±7,62	84,28±6,78	84,45±5,8

Таблица 4 – Сравнение норм и фактически полученных результатов контроля качества семаглутида (производство АО «Биохимик», Россия и Zhejiang Peptides Biotech Co., Ltd, Китай)

Наименование показателя	Семаглутид (АО «Биохимик», Россия)		Семаглутид (Zhejiang Peptides Biotech Co., Ltd, Китай)	
Нормированный показатель		Результат контроля	Нормированный показатель	Результат контроля
Внешний вид	Белый или почти белый аморфный порошок	Белый аморфный порошок	Белый или почти белый порошок или рыхлый комок	Почти белый порошок
Удельное вращение	От -2° до -20° в пересчёте на безводное и свободное от уксусной кислоты вещество	-14,6°	Данный показатель не контролируется	
Идентификация (методом ВЭЖХ)	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика семаглутида на хроматограмме стандартного образца	Соответствует	Время удерживания основного пика исследуемого образца должно соответствовать времени удерживания основного пика стандартного образца	Соответствует
Идентификация (МС)	M.W.: 4113,6±1,0	M.W.: 4112,8	MW: 4113,6±1,0	M.W.: 4112,8
Пептидное картирование	Хроматографический профиль раствора лизата испытуемого образца должен соответствовать хроматографическому профилю раствора лизата стандартного образца семаглутида	Соответствует	Данный показатель не контролируется	
Родственные примеси (методом ВЭЖХ)	Примесь А: Не более 0,15%	0,02%	G06-IM37: Не более 0,1%	Не обнаружено
	Примесь В: Не более 0,15%	0,09%	G06-IM42: Не более 0,1%	Не обнаружено
	Примесь С: Не более 0,15%	0,03%	G06-IM10: Не более 0,1%	Не обнаружено
	Примесь D: Не более 0,15%	0,02%	G06-IM60: Не более 0,2%	0,10%
	Любая одиночная примесь: Не более 0,10%	0,03%	G06-IM18: Не более 0,2%	Не обнаружено
	Всего примесей: Не более 1,0%	0,23%	G06-IM01: Не более 0,2%	0,07%
			G06-IM59: Не более 0,2%	0,10%
			G06-IM28: Не более 0,2%	0,09%
			G06-IM03: Не более 0,2%	Не обнаружено
Уксусная кислота	Не более 0,25 %	0,01%	Не более 0,5%	0,03%
	Не более 0,25 %	Не обнаружено	Не более 0,25 %	0,02%
	Не более 5 ЕЭ/мг	Менее 5 ЕЭ/мг	Менее 10 ЕЭ/мг	Менее 10 ЕЭ/мг
	Не более 100 КОЕ/г	Отсутствуют	Не более 100 КОЕ/г	Менее 10 КОЕ/г
	Не более 50 КОЕ/г	Отсутствуют	Не более 100 КОЕ/г	Менее 10 КОЕ/г

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкая доказательная база эффективности семаглутида в отношении снижения веса, восстановления метаболического здоровья и снижения рисков развития осложнений представляет семаглутид в качестве приоритетного препарата для широкого применения в рутинной клинической практике терапии ожирения и избыточной массы тела [4, 10, 11, 24]. При этом потенциал молекулы не ограничивается метаболическими заболеваниями. Семаглутид демонстрирует положительные результаты в доклинических и клинических исследованиях для лечения МАЖБП, апноэ, болезни Альцгеймера, профилактики ССЗ [12, 17], депрессии и др. [23, 24, 26]. В 2024 году семаглутид был включён в новейшие российские клинические рекомендации⁴ по лечению ожирения 2024 года пересмотра для устойчивого снижения массы тела и сердечно-сосудистых рисков у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Доступность вышеуказанных ЛП для пациентов в России является важной задачей для внедрения здоровьесберегающих технологий во врачебную практику. Адекватное лекарственное обеспечение критически важно для достижения основных целей системы здравоохранения — сохранение и укрепление здоровья населения.

В настоящий момент Велгия® является единственным отечественным препаратом на основе МНН семаглутид, содержащим все необходимые дозировки и концентрации действующего вещества для лечения ожирения и избыточной массы тела с учётом необходимости правильного перехода от первого применения препарата через период титрации к терапевтически эффективной дозировке. Используемая собственная оригинальная технология получения и очистки АФС обеспечивает высокий уровень контроля качества получаемого вещества, исключение нежелательных примесей и изомеризации и как следствие способствует достижению высокой эффективности и безопасности проводимой терапии. Разработанная технология химического синтеза и выделения продукта позволяет ПАО «Промомед» создавать пептидные молекулы с точно заданными свойствами без спонтанной замены аминокислот в структуре пептида, отсутствием продуктов жизнедеятельности продуцентов (как в случае с производством из бактерий или дрожжей), высокой степенью чистоты, что повышает профиль безопасности препарата. В

литературе описаны преимущества разработанной технологии по сравнению с иностранными предшественниками [14, 15].

Более того, производство семаглутида данным способом является высокопроизводительным, масштабируемым и экономически обоснованным по сравнению с используемым иностранной компанией биотехнологическим путём, что обеспечивает удовлетворение потребности в препарате для широкого круга пациентов [20, 21, 25, 26]. Процедура регистрации лекарственного препарата Велгия®⁵ (семаглутид) была завершена 3 октября 2024 года. Биологические, фармацевтические, функциональные и потребительские характеристики данного препарата удовлетворяют всем требованиям, предъявляемым к ЛП для лечения ожирения и избыточной массы тела:

- высокие параметры эффективности и безопасности, учитывающие особенности длительного применения для лечения хронического ожирения;
- полный диапазон специально подобранных дозировок и концентраций действующего вещества, позволяющий обеспечить требуемую схему титрации дозы от первого использования (0,25 мг/нед) до достижения терапевтической дозы (2,4 мг/нед);
- шприц-ручки, удобные в применении и не требующие усилий и специализированных навыков при использовании.

Внедрение в практику российских врачей препарата Велгия® (семаглутид) представляет собой доступ к лекарственной терапии, зарекомендовавшей себя во всем мире, что позволит снизить бремя пандемии ожирения, обеспечить эффективное и безопасное снижение массы тела.

Специально созданная для данного препарата шприц-ручка не требует специализированных навыков и совместима с иглами любых производителей, что важно в случае возможного снижения доступности игл иностранного производства.

Для производства семаглутида ПАО «Промомед» использует метод твёрдофазного химического синтеза пептидов (SPPS). Он позволяет автоматизировать процесс и точно воспроизводить заданную структуру пептида, что нивелирует риски изменений получаемой субстанции и, соответственно, неблагоприятных иммунных реакций при применении препарата.

⁴ Клинические рекомендации «Ожирение» (пересмотр 2024 года) — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28_3

⁵ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. ЛП-№(007100)-(ПГ-RU). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e96ded65-3a95-4d0f-960a-aa749b1ec1dd

Сравнительная оценка показателей качества активной фармацевтической субстанции семаглутида

Нами были проанализированы основные характеристики, влияющие на качество субстанции семаглутида (АО «Биохимик», Россия) и субстанции семаглутида производства Zhejiang Peptides Biotech Co.,Ltd, Китай, входящей в состав одного из лекарственных препаратов, зарегистрированных в России. Во внимание принимали показатели, которые закладывают оба производителя для контроля своей АФС. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Из приведённых данных видно, что АФС семаглутида производства Zhejiang Peptides Biotech Co., Ltd, Китай не контролируется по показателям «Удельное вращение» и «Пептидное картирование», что говорит об отсутствии систематической проверки подлинности полученного препарата и рисках снижения эффективности готового лекарственного средства в результате, например, замены аминокислот. Более того, по сравнению с АФС семаглутида производства АО «Биохимик» (Россия), китайский производитель закладывает заниженные требования к качеству по показателям «Сумма примесей», «Содержание уксусной кислоты», «Бактериальные эндотоксины» и «Общее количество дрожжей и плесени». Данный факт может косвенно свидетельствовать о более грубой технологии очистки АФС, что может повлиять на параметры безопасности и привести к выбраковке всей серии готовой лекарственной формы по показателю «Стерильность» и, следовательно, перебоям с поставками жизненно необходимого препарата.

Увеличенные требования к чистоте АФС семаглутида производства АО «Биохимик», Россия, в частности, отразилось на отсутствии иммуногенности на этапе клинических исследований.

Таким образом, можно говорить, что благодаря усилиям отечественных фармацевтических

компаний, в частности ПАО «Промомед», в нашей стране доступны все наиболее эффективные инструменты борьбы с избыточным весом и ожирением и новый лекарственный препарат Велгия® станет очередным шагом к формированию метаболически здорового общества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе изучения подтверждены биоэквивалентность исследуемого препарата Велгия® (WRYC12301, семаглутид, раствор для подкожного введения АО «Биохимик», Россия) и препарата сравнения (семаглутид, раствор для подкожного введения, Ново Нордиск А/С, Дания), как в дозировке 0,25 мг/доза (0,68 мг/мл), так и в дозировке 2,4 мг/доза (3,2 мг/мл), его высокий профиль безопасности, хорошая переносимость и отсутствие иммуногенности.

Велгия® выпускается в эргономичных шприц-ручках, в 5 дозировках, каждая из которых содержит одну из следующих назначенных доз семаглутида: 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза. Каждая шприц-ручка содержит четыре дозы препарата, что соответствует использованию препарата в течение месяца (при применении 1 раз в неделю).

Поэтапная титрация Велгия® способствует безопасному и эффективному снижению массы тела. Лекарственное средство производится в России по полному циклу — от химического синтеза субстанции до готовой лекарственной формы. Назначение препарата не требует углубленной диагностики, и может быть реализовано врачами различных специальностей в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности для снижения массы тела по показанию «ожирение и избыточная масса тела», что позволит проводить эффективную и безопасную терапию соответствующих пациентов вне зависимости от их пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний.

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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Аметов — разработка концепции клинического исследования, анализ и описание результатов, корректировка текста; К.Я. Заславская — анализ и подбор литературных источников, написание текста статьи; Е.А. Рогожина — обсуждение дизайна и результатов исследования; П.А. Белый — реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; В.С. Щербакова — разработка дизайна и концепции исследования, написание текста статьи; Ю.Г. Казайшвили — разработка дизайна и концепции клинического исследования; А.В. Таганов — анализ и описание результатов, поиск и анализ литературных источников; Т.Г. Бодрова, Е.С. Мищенко, К.Н. Корянова, Л.И. Щербакова — обработка данных исследования, редактирование текста статьи.

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

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults // *Lancet*. — 2024. — Vol. 403, No. 10431. — P. 1027–1050. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е., Бирюкова Е.В., Бондаренко И.З., Бордан Н.С., Дзгоева Ф.Х., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Романцова Т.И., Старостина Е.Г., Стронгин Л.Г., Суплотова Л.А., Фадеев В.В. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 53–70. DOI: 10.14341/omet2018153-70
3. Lingvay I., Cohen R.V., Roux C.W.L., Sumithran P. Obesity in adults // *Lancet*. — 2024. — Vol. 404, No. 10456. — P. 972–987. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8
4. 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
5. Kaplan L.M., Golden A., Jinnett K., Kolotkin R.L., Kyle T.K., Look M., Nadglowski J., O'Neil P.M., Parry T., Tomaszewski K.J., Stevenin B., Lilleøre S.K., Dhurandhar N.V. Perceptions of Barriers to Effective Obesity Care: Results from the National ACTION Study // *Obesity (Silver Spring)*. — 2018. — Vol. 26, No. 1. — P. 61–69. DOI: 10.1002/oby.22054
6. Maggard M.A., Shugarman L.R., Suttorp M., Maglione M., Sugerman H.J., Livingston E.H., Nguyen N.T., Li Z., Mojica W.A., Hilton L., Rhodes S., Morton S.C., Shekelle P.G. Meta-analysis: surgical treatment of obesity // *Ann Intern Med*. — 2005. — Vol. 142, No. 7. — P. 547–559. DOI: 10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00013
7. Jensen A.B., Renström F., Aczél S., Folie P., Biraima-Steinmann M., Beuschlein F., Bilz S. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study // *Obes Surg*. — 2023. — Vol. 33, No. 4. — P. 1017–1025. DOI: 10.1007/s11695-023-06484-8
8. Yang X.D., Yang Y.Y. Clinical Pharmacokinetics of Semaglutide: A Systematic Review // *Drug Des Devel Ther*. — 2024. — Vol. 18. — P. 2555–2570. DOI: 10.2147/DDDT.S470826
9. Ard J., Fitch A., Fruh S., Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists // *Adv Ther*. — 2021. — Vol. 38, No. 6. — P. 2821–2839. DOI: 10.1007/s12325-021-01710-0
10. Amaro A., Skolnik N.S., Sugimoto D. Cardiometabolic risk factors efficacy of semaglutide in the STEP program // *Postgrad Med*. 2022. — Vol. 134, No. 1. — P. 18–27. DOI: 10.1080/00325481.2022.2147325
11. O'Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B., Mosenzon O., Pedersen S.D., Wharton S., Carson C.G., Jepsen C.H., Kabisch M., Wilding J.P.H. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial // *Lancet*. — 2018. — Vol. 392, No. 10148. — P. 637–649. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2
12. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Davies M., Van Gaal L.F., Kandler K., Konakli K., Lingvay I., McGowan B.M., Oral T.K., Rosenstock J., Wadden T.A., Wharton S., Yokote K., Kushner R.F.; STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension // *Diabetes Obes Metab*. — 2022. — Vol. 24, No. 8. — P. 1553–1564. DOI: 10.1111/dom.14725
13. 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
14. 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

15. 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
16. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., Deanfield J., Emerson S.S., Esbjerg S., Hardt-Lindberg S., Hovingh G.K., Kahn S.E., Kushner R.F., Lingvay I., Oral T.K., Michelsen M.M., Plutzky J., Tornøe C.W., Ryan D.H.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 389, No. 24. – P. 2221–2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563
17. Ryan D.H., Lingvay I., Deanfield J., Kahn S.E., Barros E., Burguera B., Colhoun H.M., Cercato C., Dicker D., Horn D.B., Hovingh G.K., Jeppesen O.K., Kokkinos A., Lincoff A.M., Meyhöfer S.M., Oral T.K., Plutzky J., van Beek A.P., Wilding J.P.H., Kushner R.F. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial // *Nat Med.* – 2024. – Vol. 30, No. 7. – P. 2049–2057. DOI: 10.1038/s41591-024-02996-7
18. Wharton S., Calanna S., Davies M., Dicker D., Goldman B., Lingvay I., Mosenzon O., Rubino D.M., Thomsen M., Wadden T.A., Pedersen S.D. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss // *Diabetes Obes Metab.* – 2022. – Vol. 24, No. 1. – P. 94–105. DOI: 10.1111/dom.14551
19. Ghush W., De la Rosa A., Sacoto D., Cifuentes L., Campos A., Feris F., Hurtado M.D., Acosta A. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity // *JAMA Netw Open.* – 2022. – Vol. 5, No. 9. – P. e2231982. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31982
20. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Щербакова В.С., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Кесова Э.Ю., Козлов Е.Д., Самошкина Е.С., Андреев Д.Н., Казайшвили Ю.Г., Носков С.М., Балыкова Л.А. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида // *Фармация и фармакология.* – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 324–346. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346
21. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Носков С.М. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида. *Фармация и фармакология.* – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 255–276. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276
22. Wang W., Wang Q., Qi X., Gurney M., Perry G., Volkow N.D., Davis P.B., Kaelber D.C., Xu R. Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: Target trial emulation using nationwide real-world data in the US // *Alzheimers Dement.* – 2024. – Vol. 20, No. 12. – P. 8661–8672. DOI: 10.1002/alz.14313
23. Bushnell C., Kernan W.N., Sharrief A.Z., Chaturvedi S., Cole J.W., Cornwell W.K 3rd., Cosby-Gaither C., Doyle S., Goldstein L.B., Lennon O., Levine D.A., Love M., Miller E., Nguyen-Huynh M., Rasmussen-Winkler J., Rexrode K.M., Rosendale N., Sarma S., Shimbo D., Simpkins A.N., Spatz E.S., Sun L.R., Tangpricha V., Turnage D., Velazquez G., Whelton P.K. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* – 2024. – Vol. 55, No. 12. – P. e344–424. DOI: 10.1161/STR.0000000000000475. Erratum in: *Stroke.* – 2024. – Vol. 55, No. 12. – P. e439. DOI: 10.1161/STR.0000000000000482. Erratum in: *Stroke.* – 2025. – Vol. 56, No. 2. – P. e98. DOI: 10.1161/STR.0000000000000486
24. Weghuber D., Barrett T., Barrientos-Pérez M., Gies I., Hesse D., Jeppesen O.K., Kelly A.S., Mastrandrea L.D., Sørrig R., Arslanian S.; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 387, No. 24. – P. 2245–2257. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601
25. 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
26. Phillips A., Clements J.N. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity // *J Clin Pharm Ther.* – 2022. – Vol. 47, No. 2. – P. 184–193. DOI: 10.1111/jcpt.13574

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

Белый Петр Александрович – доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ

ВО «Российский университет медицины» 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 Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.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

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

Казаишвили Юрий Георгиевич – кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza87@icloud.com

Таганов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Бодрова Татьяна Геннадьевна – соискатель научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский

университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-0881-4880. E-mail: btatg@mail.ru

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

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, начальник редакционно-издательского отдела ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Щербакова Лариса Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой неорганической, физической и коллоидной химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7806-2805. E-mail: shcherbakovali@mail.ru