



Сравнительный анализ фармакокинетики, иммуногенности и безопасности применения лекарственных препаратов семаглутида Семвелика и Оземпик в рамках открытого рандомизированного исследования с параллельным дизайном

Писарев В.В.¹,
Поляков А.В.²,
Мкртумян А.М.^{3, 4},
Иванов А.В.¹

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственный центр “Пробиотек”», 111024, г. Москва, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», 420095, г. Казань, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины», 127006, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», 111123, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Семаглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Применение семаглутида демонстрирует высокую эффективность в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2) и ожирения, а также значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений, метаболического синдрома и ряда других заболеваний. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появляются препараты семаглутида отечественного производства, для которых требуется подтверждение клинической эффективности по сравнению с аналогами.

Основная **цель** настоящего исследования – сравнительное изучение фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности препаратов семаглутида в форме растворов для подкожного введения Семвелика производства ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия, и Оземпика производства «Ново Нордиск А/С», Дания, у здоровых добровольцев после однократного введения.

Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование биоэквивалентности (биоаналогичности) с параллельным дизайном, в котором изучали фармакокинетику, безопасность и иммуногенность после однократного подкожного введения препарата здоровым добровольцам.

В ходе сравнения фармакокинетических параметров, безопасности, переносимости и иммуногенности сравниваемых препаратов показана их полная биоэквивалентность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Писарев В.В., Поляков А.В., Мкртумян А.М., Иванов А.В. Сравнительный анализ фармакокинетики, иммуногенности и безопасности применения лекарственных препаратов семаглутида Семвелика и Оземпик в рамках открытого рандомизированного исследования с параллельным дизайном // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2025. Т. 14, № 4. С. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2025-14-4-45-52>

Статья поступила в редакцию 01.11.2025. Принята в печать 01.12.2025.

Ключевые слова:

семаглутид;
фармакокинетика;
переносимость;
иммуногенность;
глюкагоноподобный пептид-1;
биоэквивалентность;
сахарный диабет 2-го типа;
физико-химические свойства;
профиль безопасности

Comparative analysis of the pharmacokinetics, immunogenicity and safety of semaglutide drugs Semvelica and Ozempic in an open-label, randomized-controlled, parallel-group trial

Pisarev V.V.¹,

Polyakov A.V.²,

Mkrtumyan A.M.^{3,4},

Ivanov A.V.¹

¹ Probiotek Research and Production Center, LLC, 111024, Moscow, Russian Federation

² Nanopharma Development, Limited Liability Company, 420095, Kazan, Russian Federation

³ Russian University of Medicine, 127006, Moscow, Russian Federation

⁴ A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, 111123, Moscow, Russian Federation

Abstract

Semaglutide is an analog of human glucagon-like peptide-1. Semaglutide demonstrates high efficacy against type 2 diabetes mellitus and obesity significantly reducing mortality from cardiovascular complications, metabolic syndrome and a number of other diseases. Domestically produced semaglutide medicals are currently appearing on the Russian pharmaceutical market requiring confirmation of clinical efficacy compared to analog products.

The main **aim** of present study is to compare the pharmacokinetics and demonstrate the bioequivalence of Semaglutide drugs for subcutaneous administration Semvelica (NANOPHARMA DEVELOPMENT LLC, Russia) and Ozempic (Novo Nordisk A/S, Denmark) in healthy volunteers following a single administration. This bioequivalence (biosimilarity) study was an open-label, randomized, comparative, parallel-design trial of the pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of a single subcutaneous administration in healthy volunteers.

As a result the complete bioequivalence of the compared drugs was demonstrated by pharmacokinetic parameters, safety, tolerability and immunogenicity.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Pisarev V.V., Polyakov A.V., Mkrtumyan A.M., Ivanov A.V. Comparative analysis of the pharmacokinetics, immunogenicity and safety of semaglutide drugs Semvelica and Ozempic in an open-label, randomized-controlled, parallel-group trial. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2025; 14 (4): 45–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2025-14-4-45-52> (in Russian)

Received 01.10.2025. **Accepted** 01.12.2025.

Keywords:

semaglutide; pharmacokinetics; tolerability; immunogenicity; glucagon-like peptide-1; bioequivalence; type 2 diabetes mellitus; physicochemical properties; safety profile

В XXI в. одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, затрагивающих практически все слои общества, стало распространение ожирения. Избыточная масса тела и ожирение у взрослых связаны с повышенной смертностью вследствие развития и прогрессирования множества хронических неинфекционных заболеваний. На первое место среди них выходит связь между тяжелыми формами ожирения и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые значительно снижают качество жизни и зачастую приводят к летальному исходу [1, 2]. Особую тревогу вызывают темпы распространения ожирения в России: по данным исследования ЭССЕ-РФ, ожирение занимает третье место среди факторов сердечно-сосудистого риска, а показатель сердечно-сосудистой смертности более чем в 2,5 раза выше, чем в странах Европы [3]. По оценкам Всемирной федерации ожирения, к 2025 г. распространенность ожирения во всем мире превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин, причем в отдельных государствах этот показатель будет гораздо выше. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, треть всех случаев ожирения в мире приходится всего на 5 стран – США, Китай, Бразилию, Индию и Россию [4, 5].

Помимо повышенного риска развития сердечно-сосудистых патологий, ожирение считается фактором риска развития метаболического синдрома, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2), неалкогольного стеатогепатита, остеопороза, дислипидемии, астмы, недержания мочи и множества

других серьезных заболеваний, включая онкологические [6]. Наибольшую опасность представляет СД2, при котором вероятность сердечно-сосудистых осложнений повышается до 4 раз [7]. При этом комплексный контроль факторов риска при СД2 позволяет снизить частоту смертности от сердечно-сосудистых событий более чем на 50%. Наибольший эффект дает персонализированная сахаропонижающая терапия, особенно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и болезнями почек [8].

По мере понимания всей серьезности опасности СД2 и ожирения фармацевтика вела поиск эффективных лекарственных средств для борьбы с этими состояниями. Однако сложность заключалась в том, что ожирение рассматривалось скорее как социальная, а не медицинская проблема. Лишь в последние 15 лет фармакотерапия стала показана при индексе массы тела ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний [9, 10]. В настоящее время доступные препараты для снижения массы тела либо подавляют аппетит, либо изменяют усвоение питательных веществ [11]. Так, орлистат ингибирует ферменты (липазы), расщепляющие жиры в желудке и тонкой кишке. В результате нерасщепленные жиры не усваиваются в пищеварительном тракте и выделяются с калом. Сибутрамин воздействует через центральную нервную систему, ингибируя обратный захват серотонина и норадреналина. Благодаря этому быстрее возникает чувство насыщения, которое длится дольше.

Наиболее перспективными представляются препараты на основе аналогов человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), который обладает особым свойством регулировать аппетит, уменьшая чувство голода и вызывая сытость. У человека ГПП-1 вырабатывается в основном в тонком кишечнике, выполняя функцию природного регулятора аппетита. Среди препаратов данного механизма действия в последнее время наибольшую популярность приобрел семаглутид, впервые представленный компанией «Ново Нордиск А/С» (Дания) под торговой маркой Оземпик. Семаглутид имеет 94% структурную гомологию с нативным человеческим ГПП-1 и структурно подобен более раннему препарату лираглутиду. В молекуле семаглутида имеются две важные модификации: замещение аминокислоты аланин на аминокислоту в позиции 8 и удлинение цепочки жирных кислот с C16 до C18, которые делают его менее восприимчивым к деградации дипептидилпептидазой-4 и повышают специфическое высокоаффинное связывание с альбумином [12]. В результате значительно повысилась эффективность препарата за счет снижения сродства к рецептору ГПП-1 и повышения сродства к альбумину. Период полувыведения семаглутида составляет примерно 6–7 дней, что позволяет его вводить подкожно 1 раз в неделю [13]. Эффект семаглутида не изменялся у пациентов с нарушением функции почек или печени, за исключением терминальной почечной и печеночной недостаточности. Выведение семаглутида происходит преимущественно с мочой (примерно 3% в неизменном виде) и с калом.

В связи с доказанной эффективностью действия использование семаглутида прописано в европейских рекомендациях для снижения сердечно-сосудистого риска, а также показано его приоритетное назначение в качестве препарата стартовой терапии у пациентов с СД2 [14]. Поскольку рецепторы ГПП-1 также экспрессируются в головном мозге, применение семаглутида может снижать риск развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера [15]. Вероятный защитный механизм связан с улучшением метаболизма нейронов.

В связи с постоянно растущим применением семаглутида в медицинской практике в России возникает необходимость в организации отечественного производства данного препарата. Настоящее исследование посвящено сравнительному анализу биоэквивалентности препарата Семвелика (раствор для подкожного введения, 1 мг/доза, производства ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия) и референтного препарата Оземпик (раствор для подкожного введения, 1 мг/доза, производства компании «Ново Нордиск А/С», Дания) у здоровых добровольцев в рамках открытого рандомизированного исследования с параллельным дизайном.

Материал и методы

Участники исследования

Проведение исследования одобрено советом по этике Минздрава России № 4293678-25-23С от 17 июля 2024 г. (протокол № 363 от 27 июля 2024 г.).

В исследовании приняли участие 58 здоровых добровольцев (19 мужчин и 39 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет,

соответствовавших критериям включения и подписавших информированное согласие. Участники были рандомизированы в две когорты по 29 человек, каждая из которых получала либо исследуемый, либо референтный препарат в соответствии со схемой рандомизации. Исследование проводили на клинической базе ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 9» (регистрационный номер исследования: СТ-050324-SGIZV). Все участники завершили процедуры исследования в соответствии с протоколом.

Лабораторные и диагностические тесты

В ходе исследования оценивали основные жизненные показатели участников, такие как артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела. Также регистрировались данные физикального осмотра, результаты электрокардиографии в 12 отведениях, уровень глюкозы в капиллярной крови (измеренный глюкометром) и лабораторные параметры крови и мочи. Для оценки субъективной переносимости препаратов применялся опросник по шкале Лайкерта.

Содержание препарата в сыворотке крови определяли методом иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов ИФА для количественного определения семаглутида производства НПЦ «Пробиотек» (Москва) и стандартного лабораторного оборудования для ИФА.

Оценка иммуногенности проводилась тем же методом ИФА с целью выявления антилекарственных антител (АЛА) к семаглутиду с использованием набора реагентов для определения АЛА (НПЦ «Пробиотек», Москва).

Содержание гидрофильных и гидрофобных примесей, а также высокомолекулярных соединений определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием жидкостного хроматографа KNAUER (Германия) и реактивов для ВЭЖХ: ацетонитрила («Криохром», Санкт-Петербург), триэтиламина и кислоты хлорной (Merck, Германия).

Статистический анализ

Анализ антропометрических и демографических данных участников исследования, а также параметров безопасности и переносимости выполнялся с использованием программного обеспечения SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США). Анализ фармакокинетических данных и оценка биоэквивалентности сравниваемых препаратов проводились с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin версии 8.4 (Certara, США). Все статистические тесты выполнены на уровне значимости 5%.

В ходе статистического анализа данных по безопасности проведено сравнение изменений значений основных жизненных показателей и лабораторных параметров крови и мочи после введения препарата с исходными значениями, зарегистрированными на скрининге или непосредственно перед введением в группах исследуемого и референтного препарата. Для параметров с нормальным распределением значений использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, для параметров с распределением значений, отличных от нормального, применяли *U*-критерий Манна-Уитни. Сравнение частот категориальных показателей прове-

Таблица 1. Основные и дополнительные фармакокинетические параметры семаглутида, рассчитанные в исследовании

Параметр	Обозначение	Описание
Основные	C_{\max}	Максимальная концентрация в сыворотке крови
	AUC_{0-t}	Площадь под фармакокинетической кривой, начиная от 0 до времени отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией действующего вещества
	$AUC_{0-\infty}$	Площадь под фармакокинетической кривой, начиная от 0 до бесконечности
Дополнительные	T_{\max}	Время достижения максимальной концентрации
	k_{el}	Константа скорости терминальной элиминации
	$T_{1/2}$	Период полувыведения из сыворотки крови
	AUC_{extr}	Экстраполированная площадь под фармакокинетической кривой
	V_d	Общий объем распределения
	Cl	Общий клиренс

дено при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера или критерия χ^2 .

Фармакокинетические параметры, применявшиеся в данном исследовании, представлены в табл. 1.

Значения концентрации семаглутида в каждой временной точке и фармакокинетические параметры с нормальным распределением характеризовались минимальным и максимальным значениями, медианой, средними арифметическим и геометрическим размахом, стандартным отклонением и коэффициентом вариации. Для параметра T_{\max} рассчитывали минимальное значение, медиану, максимальное значение и размах.

Антропометрические и демографические данные участников исследования рассчитывали с учетом минимального и максимального значений, среднего арифметического, 25-го перцентиля, 50-го перцентиля (медианы), 75-го перцентиля, стандартного отклонения коэффициента вариации.

Дисперсионный анализ (ANOVA) проводили исходя из предположения о лог-нормальном распределении основных фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} . Логарифмически преобразованные значения основных фармакокинетических параметров семаглутида анализировали методом ANOVA с фиксированным фактором «Препарат». Полученные в ANOVA значения среднего квадрата ошибки (MSE) = $\hat{\sigma}_w^2$ использовали при расчете 90% двусторонних доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений основных фармакокинетических параметров. Искомый доверительный интервал рассчитан по формуле:

$$\exp \left[\bar{Y}_T - \bar{Y}_R \pm t_{1-\alpha, n_1+n_2-2} \hat{\sigma}_w \sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \right]. \quad (1)$$

Коэффициенты общей вариабельности соответствующих фармакокинетических параметров рассчитывали по формуле:

$$CV_{\text{total}} (\%) = 100 \times \sqrt{(\exp(\text{MSE}) - 1)}. \quad (2)$$

Результаты

Настоящее исследование проведено для сравнения фармакокинетических свойств и подтверждения биоэквивалентности исследуемого препарата в отношении референтного. В ходе работы были проанализированы параметры фармакокинетики, безопасности, переносимости и иммуногенности.

Нулевой гипотезой стало предположение, что для основных фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} отношение среднего геометрического исследуемого и референтного препаратов ($\mu T/\mu R$) было не менее 80% и не более 125% при отсутствии статистически достоверных различий между группами безопасности, переносимости и иммуногенности.

Безопасность

Значения основных жизненных показателей по результатам физического осмотра, лабораторных параметров крови и мочи, а также ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированные на протяжении всего исследования, оставались в пределах диапазонов клинически нормальных значений у всех участников. В ходе визитов 1–10 в разное время статистически значимые межгрупповые различия выявлены по показателям числа моноцитов в крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общему белку в моче и относительной плотности мочи. Однако поскольку все значения оставались в пределах референсных диапазонов для каждого анализа, эти различия признаны клинически незначимыми.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что ни исследуемый, ни референтный препараты семаглутида при однократном подкожном введении в дозе 1 мг не оказали влияния на следующие критерии безопасности: основные жизненные показатели, параметры биологических жидкостей (крови и мочи), показатели сердечного ритма. Именно поэтому по указанным критериям безопасности исследуемый препарат не уступает референтному.

Во время проведения исследования зарегистрировано 22 нежелательных явления (НЯ). Из них 9 НЯ отмечено у 7 добровольцев, получавших исследуемый препарат, и 13 НЯ – у получавших референтный препарат. Все НЯ признаны несерьезными: 20 случаев легкой и 2 случая умеренной степени тяжести. Наиболее частыми проявлениями стали тошнота (12 случаев), рвота (7 случаев) и повышенная утомляемость (3 случая). Статистически значимых различий в частоте НЯ между группами не выявлено. Серьезные НЯ и реакции в месте введения препарата не зарегистрированы.

В ходе исследования образцов сыворотки крови, отобранных на визите 10 (через 480 ч после введения препаратов), проводился анализ на наличие АЛА к семаглу-

тиду. Антитела не были выявлены ни у одного участника, что свидетельствует об отсутствии иммуногенности у исследуемого и референтного препаратов при однократном введении.

Для исследуемого и референтного препаратов на визите 10 была проведена оценка общей переносимости по шкале Лайкерта. Медианное значение переносимости составило 3 балла (хорошая переносимость) в обеих группах. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Фармакокинетика

Суммированные результаты сравнительного исследования по основным фармакокинетическим параметрам представлены в табл. 2. Результаты сравнительного исследования по дополнительным фармакокинетическим параметрам пред-

ставлены в табл. 3. Эффект фактора «Препарат» был статистически незначимым для фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} семаглутида, что свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы в этих значениях, полученных после введения исследуемого и референтного препаратов.

Усредненная зависимость концентрации семаглутида в сыворотке крови от времени у участников исследования в линейном и полулогарифмическом масштабе представлена на рис. 1. Различия в значениях концентрации семаглутида, отмеченных после введения сравниваемых препаратов, не носят систематического характера. Для индивидуальных значений концентрации семаглутида характерен умеренный разброс данных между добровольцами, который можно объяснить межиндивидуальной вариабельностью.

Таблица 2. Результаты статистического анализа основных фармакокинетических параметров семаглутида после введения 29 добровольцам исследуемого препарата Семвелика (ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия) (Т) и референтного препарата Оземпик («Ново Нордиск А/С», Дания) (R) в дозе 1 мг

Статистический параметр	C_{max} , нг/мл		$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл		AUC_{0-t} , нг·ч/мл	
	Т	R	Т	R	Т	R
Среднее арифметическое	87,946	89,047	25 331,123	24 889,315	21 487,877	21 286,899
Среднее геометрическое	86,303	86,837	24 578,688	24 325,947	20 950,800	20 863,952
Минимальное значение	56,82	54,36	16 453,99	16 962,64	14 095,56	14 330,34
Максимальное значение	132,55	133,77	41 231,90	41 062,87	33 934,41	33 115,69
Медиана	87,050	87,440	23 575,803	23 684,924	20 295,121	20 535,529
Размах	75,73	79,41	24 777,91	24 100,23	19 838,85	18 785,35
Стандартное отклонение	17,269	20,393	6459,777	5615,664	5021,873	4447,153
Коэффициент вариации, %	19,64	22,90	25,50	22,56	23,37	20,89

Таблица 3. Результаты статистического анализа дополнительных фармакокинетических параметров семаглутида после введения 29 добровольцам исследуемого препарата Семвелика (ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия) (Т) и референтного препарата Оземпик («Ново Нордиск А/С», Дания) (R) в дозе 1 мг

Статистический параметр	$T_{1/2}$, ч		T_{max} , дни		k_{el} , ч ⁻¹		AUC_{extr} , %	V_d , л			Cl, мл/ч		
	Т	R	Т	R	Т	R		Т	R	Т	R	Т	R
Среднее арифметическое	169,281	166,582	-	-	0,00418	0,00422	14,678	14,168	10,097	10,047	41,889	42,008	
Среднее геометрическое	167,515	165,430	-	-	0,00414	0,00419	14,188	13,851	9,833	9,811	40,686	41,108	
Минимальное значение	124,36	140,39	24	24	0,0032	0,0032	8,53	10,39	5,70	6,43	24,25	24,35	
Максимальное значение	218,84	216,27	96	96	0,0056	0,0049	21,82	24,63	15,44	15,63	60,78	58,95	
Медиана	167,208	159,154	48	48	0,00415	0,00436	14,333	13,513	9,966	9,412	42,416	42,221	
Размах	94,48	75,89	72	72	0,0024	0,0017	13,29	14,23	9,74	9,20	36,52	34,60	
Стандартное отклонение	24,517	20,468	-	-	0,00064	0,00048	3,799	3,291	2,352	2,260	10,152	8,708	
Коэффициент вариации, %	14,48	12,29	-	-	15,35	11,43	25,88	23,23	23,29	22,49	24,24	20,73	

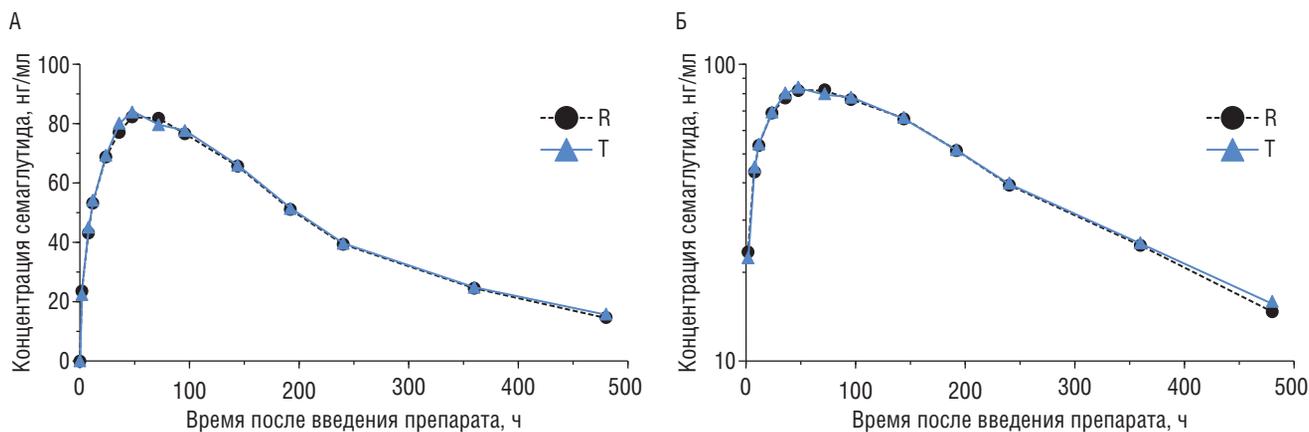


Рис. 1. Средние фармакокинетические кривые семаглутида в сыворотке крови добровольцев после однократного подкожного введения исследуемого препарата Семвелика (ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия) и референтного препарата Оземпик («Ново Нордиск А/С», Дания) в дозе 1 мг.

А – в линейном масштабе; Б – в полулогарифмическом масштабе. Т – исследуемый препарат, R – референтный препарат.

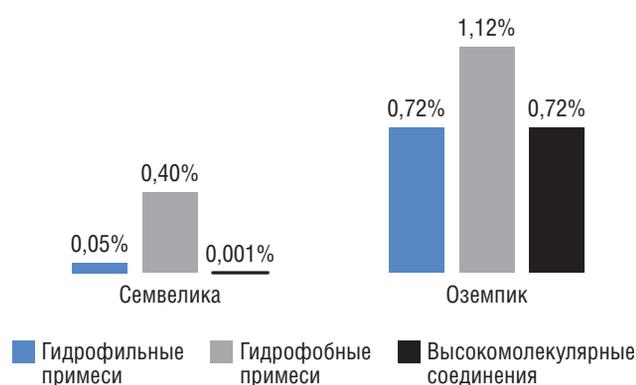


Рис. 2. Содержание примесей в отечественном препарате Семвелика и зарубежном Оземпик, выявленных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, %

Содержание примесей в исследуемом препарате Семвелика и референтном препарате Оземпик анализировали методом ВЭЖХ. Итоговые данные представлены в табл. 4. Результаты анализа содержания примесей свидетельствуют о гораздо более чистом составе испытуемого препарата, чем препарата сравнения. Активная фармацевтическая субстанция (АФС), использованная при производстве препарата Семвелика, соответствует строгим нормам спецификаций на содержание примесей, высокомолекулярных соединений и эндотоксинов, что подтверждает Досье производителя лекарственных средств (Drug Master File, DMF) № 036273 Управления по санитарному надзору за качеством пищевых про-

дуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), предоставленное производителем АФС «Синопеп-Ал-лисино Биофармасьютикал Ко. Лтд» (Китай).

Графическое сравнение препаратов по содержанию примесей представлено на рис. 2.

Содержание примесей в отечественном и зарубежном препаратах

Качество, безопасность и эффективность отечественного препарата Семвелика по чистоте АФС превосходят оригинальный препарат Оземпик.

Оценка иммуногенности сравниваемых препаратов, выполненная методом ИФА, не выявила наличия АЛА ни у одного участника исследования, что также свидетельствует о биоэквивалентности препаратов.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений основных фармакокинетических параметров семаглутида AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} .

Таблица 4. Содержание примесей в сравниваемых препаратах

Примесь	Семвелика	Оземпик
Гидрофильные примеси, %	0,05	0,72
Гидрофобные примеси, %	0,40	1,12
Сумма родственных примесей, %	0,45	1,85
Высокомолекулярные соединения, %	Менее 0,1	0,72

Таблица 5. Выполнение критериев биоэквивалентности на основе основных фармакокинетических параметров

Фармакокинетический параметр	Отношение средних геометрических значений, ($\mu T/\mu R$), %	90% ДИ для отношения $\mu T/\mu R$		Значения статистической мощности, %	CV_{total} , %	Критерий биоэквивалентности, %	
		нижняя граница, %	верхняя граница, %				
AUC_{0-t}	100,42	91,36	110,37	97,56	21,76	80,00–125,00	Выполнен
$AUC_{0-\infty}$	101,04	91,24	111,89	94,80	23,54	80,00–125,00	Выполнен
C_{max}	99,39	90,45	109,20	97,59	21,70	80,00–125,00	Выполнен

Рассчитанные 90% ДИ для отношений средних геометрических значений фармакокинетических основных параметров семаглутида, а также значения статистической мощности и коэффициенты межиндивидуальной вариабельности этих параметров у всех добровольцев, завершивших участие в исследовании в полном соответствии с протоколом, представлены в табл. 5. Рассчитанные 90% ДИ не выходят за границы биоэквивалентности, установленные как нулевая гипотеза в протоколе исследования: границы ДИ для параметров AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} должны находиться в диапазоне 80,00–125,00%.

Заключение

На основании оценки 90% ДИ для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров семаглутида AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} и отсутствия статистически

достоверных различий между группами по показателям безопасности, переносимости и иммуногенности сделан вывод о биоэквивалентности исследуемого препарата Семвелика (раствор для подкожного введения, 1,34 мг/мл, ООО «НАНО-ФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия) и референтного препарата Оземпик (раствор для подкожного введения, 1,34 мг/мл, «Ново Нордиск А/С», Дания).

Препараты признаны биоэквивалентными, поскольку границы оцененных 90% ДИ для заданных основных фармакокинетических параметров находились в пределах 80,00–125,00%. Показатели качества, безопасности и эффективности российского препарата, содержащего синтетический аналог активного вещества, сопоставимы, а по некоторым параметрам даже превосходят таковые у препарата сравнения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Писарев Владимир Викторович (Vladimir V. Pisarev) – кандидат химических наук, генеральный директор ООО «Научно-производственный центр “Пробиотек”», Москва, Российская Федерация

E-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>

Поляков Александр Викторович (Alexander V. Polyakov)* – кандидат химических наук, начальник департамента по разработке и развитию инновационных фармацевтических препаратов ООО «Нанофарма Девелопмент», Москва, Российская Федерация

E-mail: Alexandr.Poliakov@izvarino-pharma.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович (Ashot M. Mkrtumyan) – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой эндокринологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: vagrashot@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>

Иванов Андрей Владимирович (Andrey V. Ivanov) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ООО «Научно-производственный центр “Пробиотек”», Москва, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-1676-7754>

ЛИТЕРАТУРА

1. Ruperez C., Madeo F., de Cabo R., Kroemer G., Abdellatif M. Obesity accelerates cardiovascular ageing // *Eur. Heart J.* 2025. Vol. 46, N 23. P. 2161–2185. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf216>
2. Alansari H., Lazzara G., Taha M.B., Gorthi J.R. The impact of obesity on cardiovascular diseases: heart failure // *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 2025. Vol. 21, N 2. P. 44–52. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1511>
3. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Максимов С.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФЗ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023. Т. 22, № 8S. С. 80–92. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3793>
4. Brauer M., Roth G.A., Aravkin A.-Y. et al.; GBD 2021 Risk Factor Collaborators. Global burden and strength of 88 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2021 // *Lancet.* 2024. Vol. 403. P. 2162–2203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00933-4)
5. Okunogbe A., Nugent R., Spencer G., Powis J., Ralston J., Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries // *BMJ Glob. Health.* 2022. Vol. 7, N 9. Article ID e009773. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009773>
6. Matsunaga M., Yatsuya H., Iso H. et al. Impact of body mass index on obesity-related cancer and cardiovascular disease mortality: the Japan collaborative cohort study // *J. Atheroscler. Thromb.* 2022. Vol. 29, N 10. P. 1547–1562. DOI: <https://doi.org/10.5551/jat.63143>
7. Lu X., Xie Q., Pan X., Zhang R., Zhang X., Peng G. et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy // *Signal Transduct. Target Ther.* 2024. Vol. 9, N 1. P. 262. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9> PMID: 39353925.
8. Ogle G.D., Wang F., Haynes A., Gregory G.A., King T.W., Deng K. et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the Inter-

national diabetes Federation Atlas, 11th edition, and the T1D Index Version 3.0 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2025. Vol. 225. Article ID 112277. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112277>

9. Apovian C.M., Aronne L.J., Bessesen D.H., McDonnell M.E., Murad M.H., Pagotto U., et al.; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 2. P. 342–362. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415> Epub 2015 Jan 15. Erratum in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 5. P. 2135–2136. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1782>

10. Garvey W.T. New horizons. A new paradigm for treating to target with second-generation obesity medications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 107, N 4. P. e1339–e1347. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab848>

11. Kokkorakis M., Chakhtoura M., Rhayem C., Al Rifai J., Ghezzawi M., Valenzuela-Vallejo L. et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: a systematic review // *Pharmacol. Rev.* 2025. Vol. 77, N 1. Article ID 100002. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.001045>

12. Knudsen L.B., Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 155. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>

13. Lau J., Bloch P., Schäffer L. et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide // *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 58, N 18. P. 7370–7380. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>

14. 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: <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2019-12170>

15. Cummings J.L., Zhou Y., Van Stone A. et al. Drug repurposing for Alzheimer’s disease and other neurodegenerative disorders // *Nat Commun.* 2025. Vol. 16. Article ID 1755. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56690-4>

* Автор для корреспонденции.

REFERENCES

- Ruperez C., Madeo F., de Cabo R., Kroemer G., Abdellatif M. Obesity accelerates cardiovascular ageing. *Eur Heart J*. 2025; 46 (23): 2161–85. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf216>
- Alansari H., Lazzara G., Taha M.B., Gorthi J.R. The impact of obesity on cardiovascular diseases: heart failure. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2025; 21 (2): 44–52. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1511>
- Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A., et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2023; 22 (8S): 80–92. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3793> (in Russian)
- Brauer M., Roth G.A., Aravkin A.-Y., et al.; GBD 2021 Risk Factor Collaborators. Global burden and strength of 88 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2021. *Lancet*. 2024; 403: 2162–203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00933-4)
- Okunogbe A., Nugent R., Spencer G., Powis J., Ralston J., Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022; 7 (9): e009773. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009773>
- Matsunaga M., Yatsuya H., Iso H., et al. Impact of body mass index on obesity-related cancer and cardiovascular disease mortality: the Japan collaborative cohort study. *J Atheroscler Thromb*. 2022; 29 (10): 1547–62. DOI: <https://doi.org/10.5551/jat.63143>
- Lu X., Xie Q., Pan X., Zhang R., Zhang X., Peng G., et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9 (1): 262. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9> PMID: 39353925.
- Ogle G.D., Wang F., Haynes A., Gregory G.A., King T.W., Deng K., et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, 11th edition, and the T1D Index Version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025; 225: 112277. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112277>
- Apovian C.M., Aronne L.J., Bessesen D.H., McDonnell M.E., Murad M.H., Pagotto U., et al.; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (2): 342–62. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415> Epub 2015 Jan 15. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (5): 2135–6. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1782>
- Garvey W.T. New horizons. A new paradigm for treating to target with second-generation obesity medications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (4): e1339–47. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab848>
- Kokkorakis M., Chakhtoura M., Rhayem C., Al Rifai J., Ghezzawi M., Valenzuela-Vallejo L., et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: a systematic review. *Pharmacol Rev*. 2025; 77 (1): 100002. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.001045>
- Knudsen L.B., Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 155. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>
- Lau J., Bloch P., Schäffer L., et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem*. 2015; 58 (18): 7370–80. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>
- Karpov Yu.A., Starostina E.G. Semaglutide (Ozempic) from the point of view of endocrinologist and cardiologist: the possibilities of glucagon-like peptide-1 analogues are far from exhausted. *Atmosfera. Novosti kardiologii [Atmosphere. Cardiology News]*. 2019; (4): 3–17. DOI: <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2019-12170> (in Russian)
- Cummings J.L., Zhou Y., Van Stone A., et al. Drug repurposing for Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Commun*. 2025; 16: 1755. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56690-4>