

Изучение фармакокинетики препарата для инфузионного введения Арепливир® (МНН: фавипиравир) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования

Т. Н. Комаров^{1, 2}✉, Н. С. Багаева¹, К. К. Карнакова¹, И. Е. Шохин¹, К. Я. Заславская³, П. А. Белый³

¹ ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

² Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ ООО «ПРОМОМЕД РУС», 129090, Россия, г. Москва, пр-т Мира, д. 13 стр. 1

✉ Контактное лицо: Комаров Тимофей Николаевич. E-mail: t.komarov@cpha.ru

ORCID: Т. Н. Комаров – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>; Н. С. Багаева – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;

К. К. Карнакова – 0000-0002-4010-1231; И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>;

К. Я. Заславская – <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>; П. А. Белый – <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>.

Статья поступила: 01.02.2023

Статья принята в печать: 15.03.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) вызвана оболочечным вирусом с одноцепочечной РНК позитивной полярности – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Одним из противовирусных препаратов, рекомендованных для этиотропного лечения COVID-19, является фавипиравир. Парентеральное введение препарата имеет ряд преимуществ по сравнению с другими способами введения: отсутствует взаимодействие с пищей и пищеварительными ферментами, возможно применение для пациентов с заболеваниями пищеварительной системы и пациентов без сознания. В России для парентерального применения зарегистрирован препарат «Арепливир» с действующим веществом фавипиравир.

Цель. Целью исследования является изучение фармакокинетики препарата «Арепливир», лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (АО «Биохимик», Россия), держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», при внутривенном капельном введении здоровым добровольцам в рамках фазы I клинического исследования.

Материалы и методы. Клинический, аналитический этапы исследования, анализ фармакокинетических параметров проводился в рамках исследования различных доз препарата «Арепливир», лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе LC-2040C (Shimadzu Corporation, Япония) с встроенным УФ-детектором, четырехкомпонентным градиентным насосом низкого давления, дегазатором, автосамплером, термостатом колонок и контроллером (Shimadzu Corporation, Япония). Расчет фармакокинетических параметров проводился с помощью Microsoft Excel с расширением для проведения фармакокинетического анализа Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, США). Описательная статистика фармакокинетических параметров рассчитывались с помощью IBM SPSS Statistics (версия 23.0), IBM, США. Корреляционно-регрессионный анализ проводился с помощью Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США).

Результаты и обсуждение. Для доз 400, 800, 1600 и 1800 мг при однократном введении в 4 когортах по 5 добровольцев рассчитаны фармакокинетические параметры. Для максимальной концентрации фавипиравира (C_{max}) от вводимой дозы установлена статистически значимая прямая корреляционная связь весьма высокой тесноты по шкале Чеддока ($r = 0,98$; $p = 0,02$; r – коэффициент корреляции Пирсона; p – достигнутый уровень значимости) и статистическая значимость коэффициента детерминации ($R^2 = 0,96$; $F = 45,97$; $p = 0,02$; R^2 – коэффициент детерминации; F – фактическое значение критерия Фишера). Для площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}) от вводимой дозы установлена статистически значимая прямая корреляционная связь весьма высокой тесноты по шкале Чеддока ($r = 0,97$; $p = 0,03$) и статистическая значимость коэффициента детерминации ($R^2 = 0,94$; $F = 33,54$; $p = 0,03$). Полученные результаты позволяют говорить о линейности C_{max} и AUC_{0-t} на всем изучаемом диапазоне доз (400–1800 мг).

Заключение. По полученным на аналитическом этапе исследования значениям концентраций фавипиравира были рассчитаны фармакокинетические параметры, построены усредненные фармакокинетические профили в линейных и полулогарифмических координатах после однократного введения различных доз препарата «АРЕПЛИВИР», лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Установлена линейность C_{max} и AUC_{0-t} от вводимой дозы препарата «Арепливир» на всем изучаемом диапазоне доз (400–1800 мг) при однократном введении. Полученные результаты определяют возможность дальнейшего изучения режима дозирования с многократным введением фавипиравира, а также позволяют осуществить переход к последующим фазам клинических исследований препарата «Арепливир».

Ключевые слова: фавипиравир, COVID-19, фармакокинетика, инфузионное введение

Конфликт интересов. Клиническое исследование спонсировалось ООО «ПРОМОМЕД РУС», К. Я. Заславская и П. А. Белый являются представителями данной компании.

Вклад авторов. Т. Н. Комаров участвовал в проведении аналитического этапа исследования. Н. С. Багаева, К. К. Карнакова проводили статистическую обработку данных и расчет фармакокинетических параметров. И. Е. Шохин, К. Я. Заславская, П. А. Белый отвечали за организационную часть исследования. Все вышеуказанные авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Для цитирования: Комаров Т. Н., Багаева Н. С., Карнакова К. К., Шохин И. Е., Заславская К. Я., Белый П. А. Изучение фармакокинетики препарата для инфузионного введения Арепливир® (МНН: фавипиравир) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023;12(2):146–153. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-146-153>

Phase I Pharmacokinetics Study of Drug for Infusion «Areplivir» (INN: Favipiravir) (LLC "PROMOMED RUS", Russia)

Timofey N. Komarov^{1,2}✉, Natalia S. Bagaeva¹, Kseniia K. Karnakova¹, Igor E. Shohin¹, Kira Ya. Zaslavskaya³, Petr A. Bely³

¹ LLC "CPHA", 8, Simferopolskiy bulv., Moscow, 117638, Russian Federation

² RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation

³ LLC "PROMOMED RUS", 13/1, Prospekt Mira, Moscow, 129090, Russian Federation

✉ Corresponding author: Timofey N. Komarov. E-mail: t.komarov@cpha.ru

ORCID: Timofey N. Komarov – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>; Natalia S. Bagaeva – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;

Kseniia K. Karnakova – <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>; Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>;

Kira Ya. Zaslavskaya – <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>; Petr A. Bely – <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>.

Received: 01.02.2023

Revised: 15.03.2023

Published: 25.05.2023

Abstract

Introduction. The novel coronavirus infection COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) is caused by an enveloped, positive-sense, single-stranded ribonucleic acid (RNA) virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Favipiravir is the antiviral drug recommended for etiotropic treatment of COVID-19. Parenteral therapy has advantages over the other routes of the drug administration: there are no interaction with food and digestive enzymes, may be used for patients with diseases of the digestive system and unconscious patients. For parenteral drug administration of favipiravir the drug "Areplivir" has been registered in Russia.

Aim. The aim is pharmacokinetics study of drug "Areplivir", a lyophilisate for the preparation of a concentrate for the infusion solution (the manufacturer is JSC "Biokhimic", LLC "Promomed RUS" as registration certificate holder) by intravenous infusion in healthy volunteers in a phase I pharmacokinetics study.

Materials and methods. The clinical and analytical phases of the pharmacokinetic study as well as pharmacokinetic analyses have been performed as part of a clinical trial of the drug "Areplivir" in different doses, a lyophilisate for the preparation of a concentrate for the infusion solution (LLC "Promomed RUS", Russia). Chromatographic separation and detection were carried out on a LC-2040C high-performance liquid chromatograph (Shimadzu Corporation, Japan) with a built-in UV detector, a low-pressure four-component gradient pump, a degasser, an autosampler, a column thermostat and a controller. The pharmacokinetic parameters were calculated with the Boomer pharmacokinetic analysis add-in for Microsoft Excel (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, USA). Descriptive pharmacokinetic statistics were calculated with Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA). Correlation and Regression Analysis were conducted with IBM SPSS Statistics (version 23.0), IBM, USA.

Results and discussion. For single dose administration of 400, 800, 1600 and 1800 mg in 4 cohorts of 5 volunteers pharmacokinetic parameters were calculated. For C_{max} and an administered dose the strong correlation coefficient on the Chaddock scale ($r = 0,98$; $p = 0,02$; r – Pearson correlation coefficient; p – the reached significance value) and the determination coefficient ($R^2 = 0,96$; $F = 45,97$; $p = 0,02$; R^2 – determination coefficient; F – the actual value of the Fisher's criterion) were statistically significant. For $AUC_{0-\infty}$ and an administered dose the strong correlation coefficient on the Chaddock scale ($r = 0,97$; $p = 0,03$) and the determination coefficient ($R^2 = 0,94$; $F = 33,54$; $p = 0,03$) were statistically significant. The obtained results show the linearity of C_{max} and an administered dose and the linearity of $AUC_{0-\infty}$ and an administered dose (400–1800 mg).

Conclusion. According to the concentrations of favipiravir from the analytical phase of the pharmacokinetic study the pharmacokinetic parameters were calculated, averaged pharmacokinetic profiles in linear and log-linear scales were plotted after single dose administrations of the drug "Areplivir" in different doses, a lyophilisate for the preparation of a concentrate for the infusion solution (LLC "Promomed RUS", Russia). The linearity of C_{max} and a single administered dose and the linearity of $AUC_{0-\infty}$ and a single administered dose of the drug "Areplivir" have been demonstrated for doses of 400 to 1800 mg. The results justified the study of multiple dose administration of "AREPLIVIR" and the subsequent phases of clinical trials.

Keywords: favipiravir, COVID-19, pharmacokinetics, infusion

Conflict of interest. A clinical study was sponsored by LLC "PROMOMED RUS" and authors Kira Ya. Zaslavskaya and Petr A. Bely represent LLC "PROMOMED RUS".

Contribution of the authors. Timofey N. Komarov participated in the clinical phase of the study. Natalia S. Bagaeva and Kseniia K. Karnakova carried out statistical processing of the obtained results. Igor E. Shohin, Kira Ya. Zaslavskaya and Petr A. Bely carried out the organization of work in this direction. All the above authors participated in the discussion of the results in the format of scientific discussion.

For citation: Komarov T. N., Bagaeva N. S., Karnakova K. K., Shohin I. E., Zaslavskaya K. Ya., Bely P. A. Phase I pharmacokinetics study of drug for infusion «Areplivir» (INN: favipiravir) (LLC "PROMOMED RUS", Russia). *Drug development & registration*. 2023;12(2):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-146-153>

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), первый случай которой был зафиксирован в декабре 2019 года в Китае, своей внезапностью и быстротой распространения создала международную чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения [1–4]. В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения

(ВОЗ) объявила пандемию¹, которая продолжается и в настоящее время. Новый коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae [2,

¹ Хронология действий ВОЗ по борьбе с COVID-19. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>. Ссылка активна на 26.12.2022.

5, 6]. К концу 2022 года во всем мире зафиксировано более 650 млн подтвержденных случаев заражения вирусом SARS-CoV-2, из них 6,6 млн закончились летальным исходом. На территории Российской Федерации зарегистрировано более 21 миллиона случаев заражения, скончалось более 400 тысяч человек¹. Постановлением Правительства Российской Федерации SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих наряду с особо опасными инфекциями [6].

В актуальной версии временных методических рекомендаций² Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» представлен перечень лекарственных препаратов для этиотропного лечения COVID-19, одним из которых является фавипиравир. Фавипиравир – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов [7–11]. Влияя на репликацию РНК вируса, фавипиравир подавляет РНК-полимеразу и блокирует размножение возбудителя [12, 13]. Парентеральное введение имеет ряд преимуществ по сравнению с другими способами введения: препарат напрямую попадают в кровь без взаимодействия с пищей и пищеварительными ферментами, поэтому обладает высокой и предсказуемой биодоступностью [8, 14]. Такой способ введения может применяться в ситуациях, когда пероральный прием затруднен или невозможен: пациент находится без сознания, в prone-позиции или подключен к искусственной вентиляции легких, страдает дисфагией или заболеваниями пищеварительной системы [8, 14]. Фавипиравир в формах для парентерального введения рекомендован пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, находящимся в стационарных условиях³. Первым оригинальным препаратом на основе фавипиравира для внутривенного введения стал «Арепливир» в форме лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, получивший регистрационное удостоверение Минздрава России в ноябре 2021 года (РУ ЛП-007598)³. На сегодняшний день препарат «Арепливир» для внутривенного введения также зарегистрирован в форме концентрата для приготовления

раствора для инфузий (РУ ЛП-007660)⁴ и порошка для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (РУ ЛП-007681)⁵.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический, аналитический этапы исследования, анализ фармакокинетических параметров проводился в рамках исследования различных доз препарата «Арепливир», лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) (далее – «Арепливир») в рамках клинического исследования I фазы «Открытое нерандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров различных доз препарата «Арепливир», лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у здоровых добровольцев». Исследование одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации РКИ № 226 от 26.04.2021, протокол № FAV-012021⁶.

Клинический этап исследования

В исследовании принимали участие 20 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. В исследование включалось 4 когорты по 5 человек, препарат вводился добровольцам однократно внутривенно-капельно (1 когорте – 400 мг, 2 когорте – 800 мг, 3 когорте – 1600 мг, 4 когорте – 1800 мг). С целью контроля скорости введения препарата инфузия осуществлялась через инфузомат FMS (B. Braun, Германия) со скоростью 100 мл/час в течение 2 часов. Перед началом введения исследуемого препарата добровольцам устанавливался кубитальный гепаринизированный катетер на 12,5 часов. Установка кубитального катетера производилась в руку, отличную от той, в которую планировалось введение исследуемого препарата. После удаления катетера отбор крови у добровольцев проводился путем венепункции (через 16 и 24 часов по

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed: 26.12.2022.

² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)» (утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации). Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. Ссылка активна на 26.12.2022.

³ ГРЛС – Министерство здравоохранения Российской Федерации: Регистрационное удостоверение ЛП-007598. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=db230dd7-e82f-4890-bc87-4ae225bc9e4e. Ссылка активна на 26.12.2022.

⁴ ГРЛС – Министерство здравоохранения Российской Федерации: Регистрационное удостоверение ЛП-007660. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3b4285f9-f3a1-43ba-a603-972930b538f6. Ссылка активна на 26.12.2022.

⁵ ГРЛС – Министерство здравоохранения Российской Федерации: Регистрационное удостоверение ЛП-007681. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f996e3d-1f19-4712-8dd4-390af761dbf2. Ссылка активна на 26.12.2022.

⁶ ГРЛС – Министерство здравоохранения Российской Федерации: Реестр разрешений на проведение клинических исследований 226. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=144f22f8-5c12-4ba0-8811-9e924c418615&CIPermGUID=D23ECA63-6493-44C0-98DD-E5CE44C829B4>. Ссылка активна на 26.12.2022.

сле начала введения препарата). После установки катетера за 5–10 минут до начала введения препарата отбиралась исходная (0) проба крови. После начала введения препарата отбор проб крови проводился через 10, 20, 30, 40 и 50 минут, далее – через 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16 и 24 часов.

Образцы крови отбирались в пробирки с антикоагулянтом K_2 или K_3 ЭДТА, центрифугировались при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная плазма делилась на две аликвоты (основную для анализа и контрольную для повторных анализов), замораживалась и хранилась при температуре не выше минус 20 °С. Транспортировка основных аликвот в аналитическую лабораторию осуществлялась при контролируемом температурном режиме не выше минус 18 °С.

Аналитический этап исследования

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе LC-2040C (Shimadzu Corporation, Япония) с встроенным УФ-детектором, четырехкомпонентным градиентным насосом низкого давления, дегазатором, автосамплером, термостатом колонок и контроллером (Shimadzu Corporation, Япония). Аналитический диапазон методики составляет 0,25–200,00 мкг/мл в плазме крови человека. Детальное описание методики количественного определения фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-УФ и ее валидация приведены в статье [14].

Статистическая обработка данных и анализ фармакокинетики

Индивидуальные профили изменения значений фавипиравира в плазме крови добровольцев во времени, зарегистрированные после введения исследуемого препарата «Арепливир», характеризовались максимальным значением концентрации фавипиравира ($C_{\max}$) и временем его достижения ($T_{\max}$); площадью под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}), рассчитанной методом трапеций; площадью под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$). Дополнительно определялись следующие фармакокинетические параметры: период полувыведения фавипиравира ($T_{1/2}$); константа скорости элиминации (K_{el}), оцениваемая по угловому коэффициенту линии регрессии, рассчитанного по методу наименьших квадратов, натурального логарифмического значения концентраций фавипиравира по отношению ко времени получения последних значений концентраций фавипиравира свыше нижнего предела количественного определения; объем распределения лекарственного средства (V_d); общий клиренс (Cl); среднее время удержания лекарственного вещества в плазме крови (MRT).

Расчет фармакокинетических параметров проводился с помощью пакета Microsoft Excel с расширением для проведения фармакокинетического анализа Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, США). Распределение фармакокинетических параметров описано мерами центральной тенденции (среднее арифметическое, среднее геометрическое, медиана) и мерой разброса данных (стандартное отклонение, коэффициент вариации, минимальное значение, максимальное значение) [15]. Описательная статистика фармакокинетических параметров рассчитывались с помощью Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Корреляционно-регрессионный анализ проводился с помощью IBM SPSS Statistics, версия 23.0 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализ фармакокинетики были включены данные 20 добровольцев, которым однократно внутривенно-капельно вводился исследуемый препарат «Арепливир» в дозах от 400 до 1800 мг.

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата «Арепливир» при однократном введении, 1 когорта, доза 400 мг

Максимальное значение концентраций фавипиравира составило $7,92 \pm 1,11$ мкг/мл ($M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение). Значение медианы времени достижения максимальной концентрации фавипиравира составило 1,75 часа. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}) составило $24,54 \pm 5,96$ мкг · ч/мл. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) – $25,44 \pm 6,10$ мкг · ч/мл. Фавипиравир элиминировался из плазмы крови со значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) $1,62 \pm 0,30$ часов. Общий клиренс (Cl) – $16,49 \pm 4,09$ л/ч. Объем распределения лекарственного средства (V_d) соответствует значению $37,57 \pm 7,34$ литров. Значение среднего времени удержания фавипиравира в плазме крови (MRT) составило $3,04 \pm 0,43$ часов (таблица 1).

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата «Арепливир» при однократном введении, 2 когорта, доза 800 мг

Максимальное значение концентраций фавипиравира составило $13,92 \pm 3,86$ мкг/мл. Значение медианы времени достижения максимальной концентрации фавипиравира составило 1,75 часа. Значение площади под кривой «плазменная концентра-

Таблица 1. Сводная таблица фармакокинетических параметров после однократного введения дозы исследуемого препарата «Арепливир»

Table 1. Summary data of pharmacokinetic parameters after a single dose administration of "Areplivir"

Фармакокинетический параметр препарата «АРЕПЛИВИР» Pharmacokinetic parameter of «AREPLIVIR»	Однократное введение Single dose administration			
	400 мг 400 mg	800 мг 800 mg	1600 мг 1600 mg	1800 мг 1800 mg
C_{max} , мкг/мл C_{max} , µg/mL	7,92 ± 1,11 [5]	13,92 ± 3,86 [5]	52,74 ± 14,19 [5]	51,69 ± 9,72 [5]
AUC_{0-t} , мкг · ч/мл AUC_{0-t} , µg · h/mL	24,54 ± 5,96 [5]	47,31 ± 18,46 [5]	209,86 ± 87,43 [5]	302,22 ± 118,17 [5]
$AUC_{0-\infty}$, мкг · ч/мл $AUC_{0-\infty}$, µg · h/mL	25,44 ± 6,10 [5]	48,61 ± 18,66 [5]	212,30 ± 86,92 [5]	308,37 ± 119,21 [5]
T_{max} , ч T_{max} , h	1,75 (1,75–2,00) [5]	1,75 (1,75–2,00) [5]	2,00 (1,75–2,00) [5]	2,00 (1,75–2,50) [5]
K_{el} , ч ⁻¹ K_{el} , h ⁻¹	0,44 ± 0,07 [5]	0,35 ± 0,14 [5]	0,26 ± 0,06 [5]	0,22 ± 0,07 [5]
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	1,62 ± 0,30 [5]	2,30 ± 0,93 [5]	2,82 ± 0,59 [5]	3,37 ± 0,94 [5]
Cl, л/ч Cl, L/h	16,49 ± 4,09 [5]	18,62 ± 7,28 [5]	8,55 ± 3,13 [5]	6,89 ± 3,53 [5]
V_d , л V_d , L	37,57 ± 7,34 [5]	59,15 ± 31,56 [5]	33,09 ± 9,12 [5]	29,97 ± 5,82 [5]
MRT, ч MRT, h	3,04 ± 0,43 [5]	3,52 ± 0,61 [5]	4,88 ± 1,38 [5]	5,78 ± 1,61 [5]

Примечание. Для всех параметров, кроме T_{max} , приведены значения $M \pm \sigma$ [n] (M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение, n – размер выборки). Для параметра T_{max} приведены значения Median (Min – Max) [n] (Median – медиана, Max – максимальное значение, Min – минимальное значение, n – размер выборки).

Note. For all parameters, except for T_{max} , the values $M \pm \sigma$ [n] are given (M is the arithmetic mean, σ is the standard deviation, n is the sample size). For the T_{max} parameter, the values Median (Min – Max) [n] are given (Median – median, Max – maximum value, Min – minimum value, n – sample size).

ция – время» с момента введения препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}) составило $47,31 \pm 18,46$ мкг · ч/мл. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) – $48,61 \pm 18,66$ мкг · ч/мл. Фавипиравир элиминировался из плазмы крови со значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) $2,30 \pm 0,93$ часов. Общий клиренс (Cl) – $18,62 \pm 7,28$ л/ч. Объем распределения лекарственного средства (V_d) соответствует значению $59,15 \pm 31,56$ литров. Значение среднего времени удержания фавипиравира в плазме крови (MRT) составило $3,52 \pm 0,61$ часов (см. таблица 1).

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата «Арепливир» при однократном введении, 3 когорта, доза 1600 мг

Максимальное значение концентраций фавипиравира составило $52,74 \pm 14,19$ мкг/мл. Значение медианы времени достижения максимальной концентрации фавипиравира составило 2 часа. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до последней определяемой концентрации во временной точке

t (AUC_{0-t}) составило $209,86 \pm 87,43$ мкг · ч/мл. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) – $212,30 \pm 86,92$ мкг · ч/мл. Фавипиравир элиминировался из плазмы крови со значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) $2,82 \pm 0,59$ часов. Общий клиренс (Cl) – $8,55 \pm 3,13$ л/ч. Объем распределения лекарственного средства (V_d) соответствует значению $33,09 \pm 9,12$ литров. Значение среднего времени удержания фавипиравира в плазме крови (MRT) составило $4,88 \pm 1,38$ часов (см. таблица 1).

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата «Арепливир» при однократном введении, 4 когорта, доза 1800 мг

Максимальное значение концентраций фавипиравира составило $51,69 \pm 9,72$ мкг/мл. Значение медианы времени достижения максимальной концентрации фавипиравира составило 2 часа. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}) составило $302,22 \pm 118,17$ мкг · ч/мл. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до

бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) – $308,37 \pm 119,21$ мкг · ч/мл. Фавипиравир элиминировался из плазмы крови со значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) $3,37 \pm 0,94$ часов. Общий клиренс (Cl) – $6,89 \pm 3,53$ л/ч. Объем распределения лекарственного средства (V_d) соответствует значению $29,97 \pm 5,82$ литров. Значение среднего времени удержания фавипиравира в плазме крови (MRT) составило $5,78 \pm 1,61$ часов (см. таблица 1).

Усредненные фармакокинетические профили (в линейных и полулогарифмических координатах) значений концентраций фавипиравира после однократного введения препарата «Арепливир» в различных дозах приведены на рисунках 1–2.

Линейность фармакокинетики при однократном введении исследуемого препарата

Значения максимальной концентраций фавипиравира в плазме крови добровольцев (C_{max}) изменялись с увеличением дозы препарата «Арепливир» при однократном введении: для дозы 400 мг – $7,92 \pm 1,11$ мкг/мл, для дозы 800 мг – $13,92 \pm 3,86$ мкг/мл, для дозы 1600 мг – $52,74 \pm 14,19$ мкг/мл, для дозы 1800 мг – $51,69 \pm 9,72$ мкг/мл. Площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до последней определяемой концентрации

во временной точке t (AUC_{0-t}) возрастала с увеличением дозы препарата «Арепливир» при однократном введении: для дозы 400 мг – $24,54 \pm 5,96$ мкг · ч/мл, для дозы 800 мг – $47,31 \pm 18,46$ мкг · ч/мл, для дозы 1600 мг – $209,86 \pm 87,43$ мкг · ч/мл, для дозы 1800 мг – $302,22 \pm 118,17$ мкг · ч/мл.

Для проверки гипотезы линейности C_{max} и AUC_{0-t} от вводимой дозы проводился корреляционно-регрессионный анализ. При уровне значимости $\alpha = 0,05$ проверялись нулевая гипотеза (H_0) о статистической незначимости коэффициента корреляции и нулевая гипотеза (H_0) о статистической незначимости коэффициента детерминации.

При проверке линейности C_{max} от вводимой дозы установлена статистически значимая прямая корреляционная связь весьма высокой тесноты по шкале Чеддока ($r = 0,98$; $p = 0,02$; r – коэффициент корреляции Пирсона; p – достигнутый уровень значимости) и статистическая значимость коэффициента детерминации ($R^2 = 0,96$; $F = 45,97$; $p = 0,02$; R^2 – коэффициент детерминации; F – фактическое значение критерия Фишера). При проверке линейности AUC_{0-t} от вводимой дозы установлена статистически значимая прямая корреляционная связь весьма высокой тесноты по шкале Чеддока ($r = 0,97$; $p = 0,03$) и статистическая значимость коэффициента детерминации ($R^2 = 0,94$; $F = 33,54$; $p = 0,03$).

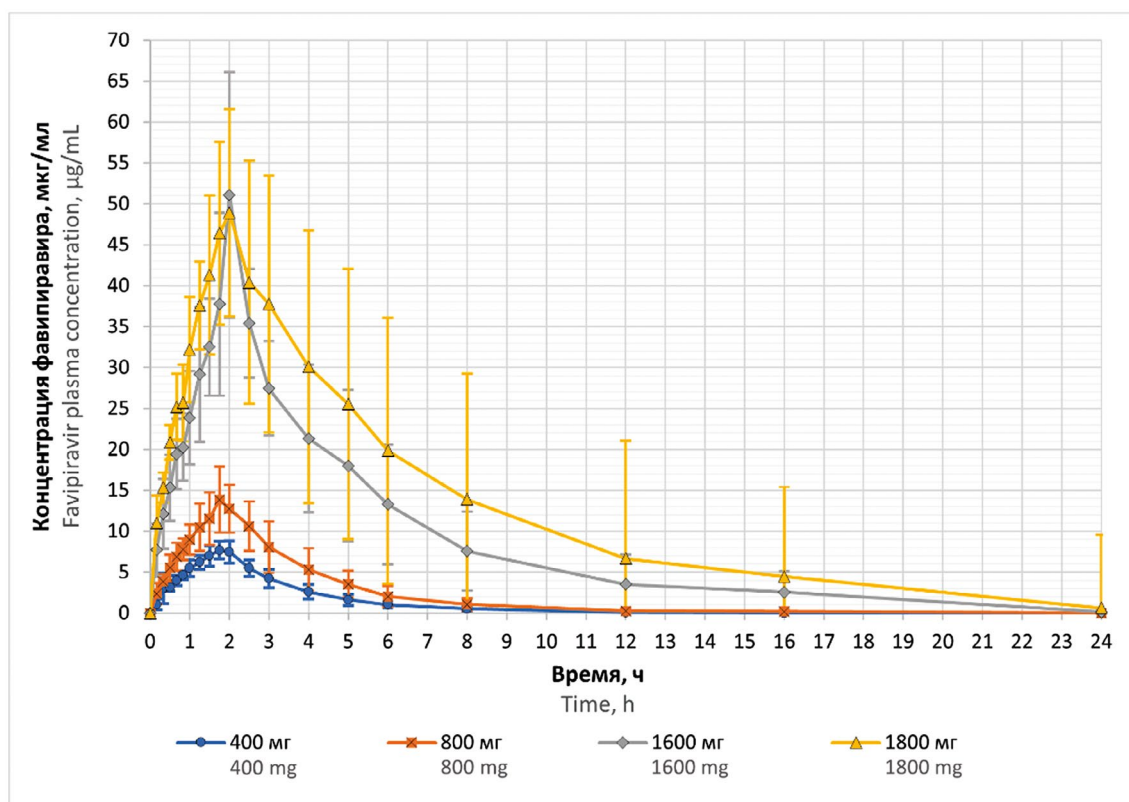


Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах со стандартными отклонениями) фавипиравира после однократного введения препарата «Арепливир»

Figure 1. Average pharmacokinetic profiles (in linear scale with standard deviations) of favipiravir after single dose administration of "Areplivir"

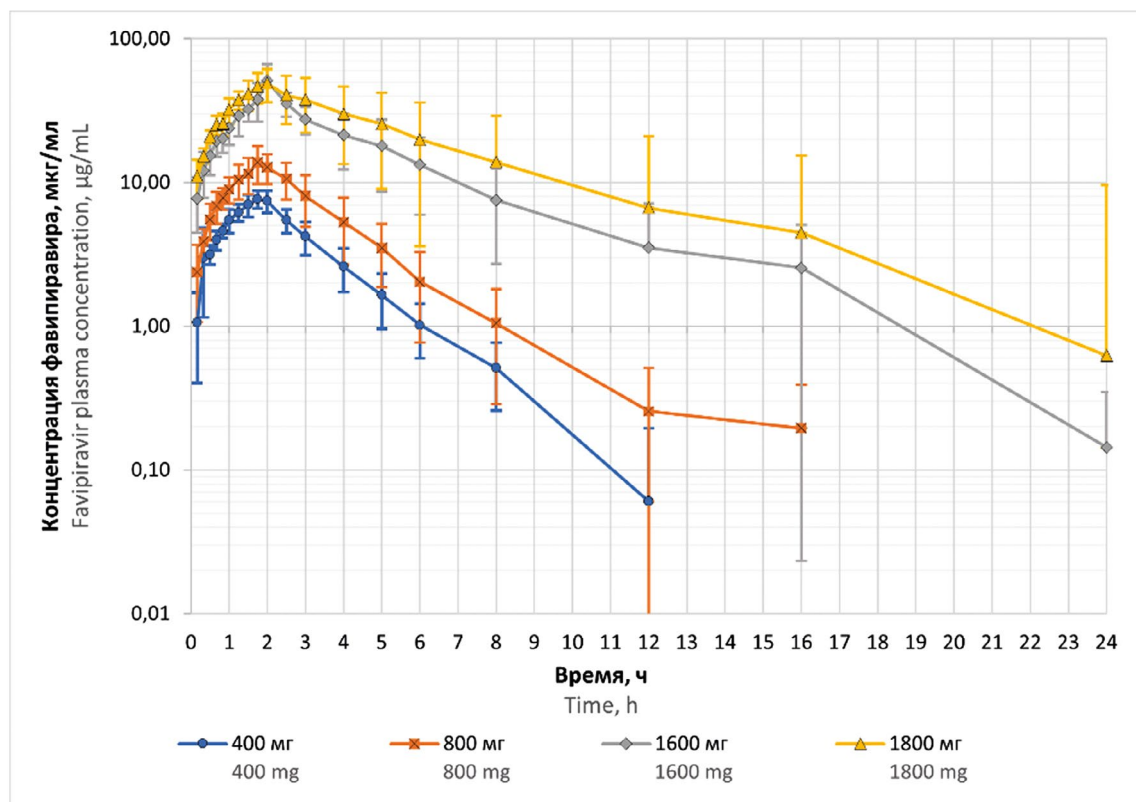


Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические профили (в лог-линейных координатах со стандартными отклонениями) фавипиравира после однократного введения препарата «Арепливир»

Figure 2. Average pharmacokinetic profiles (in log-linear scale with standard deviations) of favipiravir after single dose administration of "Areplivir"

Полученные результаты позволяют сделать вывод о линейности C_{max} и AUC_{0-t} на всем изучаемом диапазоне доз (400–1800 мг). Линейная зависимость C_{max} от вводимой дозы препарата «Арепливир» при однократном введении показана на рисунке 3. Линейная зависимость AUC_{0-t} от вводимой дозы препарата «Арепливир» при однократном введении показана на рисунке 4.

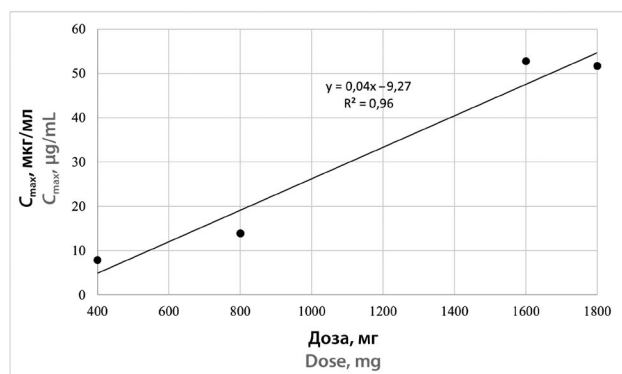


Рисунок 3. Линейная зависимость C_{max} от вводимой дозы препарата «Арепливир»

Figure 3. Linear relationship between C_{max} and an administered dose of "Areplivir"

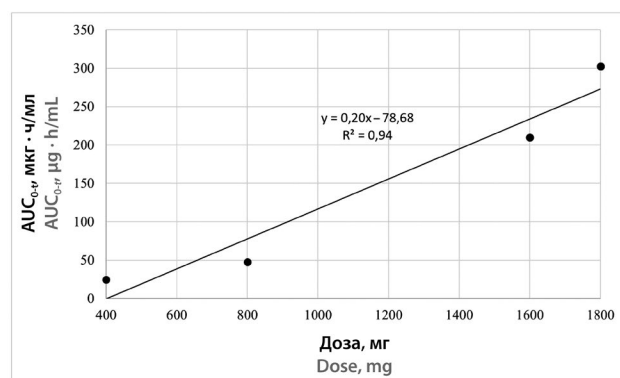


Рисунок 4. Линейная зависимость AUC_{0-t} от вводимой дозы препарата «Арепливир»

Figure 4. Linear relationship between AUC_{0-t} and an administered dose of "Areplivir"

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным на аналитическом этапе исследования значениям концентраций фавипиравира были рассчитаны фармакокинетические параметры, построены усредненные фармакокинетические профили в линейных и полулогарифмических координатах после однократного введения различных доз пре-

парата «Арепливир», лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Установлена линейность $C_{\max}$ и AUC_{0-t} от вводимой дозы исследуемого препарата. Полученные результаты определяют возможность дальнейшего изучения режима дозирования с многократным введением фавипиравира, а также позволяют осуществить переход к последующим фазам клинических исследований препарата «Арепливир».

ЛИТЕРАТУРА

- Wang C., Horby P. W., Hayden F. G., Gao G. F. A Novel Coronavirus Outbreak of Global Health Concern. *Lancet*. 2020;395:470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- Шамшева О. В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). *Детские инфекции*. 2020;19(1):5–6. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-5-6.
- Вечорко В. И., Аверков О. В., Зимин А. А. Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон – клиника, лечение, профилактика (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3228. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3228.
- Du Y., Chen X. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(2):242–247. DOI: 10.1002/cpt.1844.
- Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бурова С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клиника-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
- Баклаушев В. П., Кулемзин С. В., Горчаков А. А., Лесняк В. Н., Юсубалиева Г. М., Сотникова А. Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. 2020;11(1):7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339.
- Руженцова Т. А., Чухляев П. В., Хавкина Д. А., Гарбузов А. А., Плоскирева А. А., Осешнюк Р. А., Солянова Т. Н., Шестакова И. В., Вафин А. Ю., Дмитрикова Е. П., Мустафаев Д. М., Домостроева Т. Н., Красавина Э. Н., Самсонов М. Ю., Никольская М. В., Разживина В. А., Филон О. В. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов. *Медицинский оппонент*. 2020;1(9):48–58. DOI: 10.21055/preprints-3111729.
- Балькова Л. А., Заславская К. Я., Павелкина В. Ф., Пятаев Н. А., Селезнева Н. М., Кириченко Н. В., Иванова А. Ю., Родоман Г. В., Колонтарев К. Б., Скрупский К. С., Симакина Е. Н., Мубаракшина О. А., Таганов А. В., Пушкар Д. Ю. Эффективность и безопасность инфузионного введения фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):113–126. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126.
- Константинова И. Д., Андронova В. Л., Фатеев И. В., Есипов Р. С. Фавипиравир и его структурные аналоги: антивирусная активность, способы синтеза. *Acta Naturae*. 2022;14(2(53)):16–38. DOI: 10.32607/actanaturae.11652.
- Delang L., Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020;9(3):209–214. DOI: 10.1177/2048872620922790.
- Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
- Чухляев П. В., Жанибеков Ж. Ж., Хавкина Д. А., Руженцова Т. А. Эффективность и безопасность этиотропной противовирусной терапии при COVID-19 у амбулаторных пациентов. *Медицинский алфавит*. 2022;14(23–26). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-18-23-26.
- Леонова М. В. Фавипиравир как потенциальное средство противодействия при COVID-19. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):56–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200368.
- Комаров Т. Н., Карнакова П. К., Арчакова О. А., Щелгачева Д. С., Багаева Н. С., Шохин И. Е., Заславская К. Я., Белый П. А. Разработка и валидация методики определения фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-УФ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):220–229. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-220-229.
- Смолянова Т. И., Багаева Н. С., Колганова М. А., Шохин И. Е., Николаева А. М., Вязникова Т. В., Панкратова А. А., Быкова Е. А. Изучение фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против COVID-19) (АО «Нацмбио», Россия) в рамках фазы I клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):180–186. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186.
- Wang C., Horby P. W., Hayden F. G., Gao G. F. A Novel Coronavirus Outbreak of Global Health Concern. *Lancet*. 2020;395:470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- Shamsheva O. V. New Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). *Children infections*. 2020;19(1):5–6. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-5-6.
- Vechorko V. I., Averkov O. V., Zimin A. A. New SARS-CoV-2 Omicron variant – clinical picture, treatment, prevention (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3228. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3228.
- Du Y., Chen X. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(2):242–247. DOI: 10.1002/cpt.1844.
- Nikiforov V. V., Suranova T. G., Chernobrovkina T. Yu., Yankovskaya Y. D., Burova S. V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93. (In Russ.) DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
- Baklaushv V. P., Kulemzin S. V., Gorchakov A. A., Lesnyak V. N., Yusubaliyeva G. M., Sotnikova A. G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):7–20. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract26339.
- Ruzhentsova T. A., Chukhlaev P. V., Khavkina D. A., Garbuzov A. A., Ploskireva A. A., Oseshnyuk R. A., Soluyanov T. N., Shestakova I. V., Vafin A. Yu., Dmitrikova E. P., Mustafayev J. M., Domostroeva T. N., Krasavina E. N., Samsonov M. J., Nikolskaya M. V., Razzhivina V. A., Filon O. V. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Medical Opponent*. 2020;1(9):48–58. (In Russ.) DOI: 10.21055/preprints-3111729.
- Balykova L. A., Zaslavskaya K. Y., Pavelkina V. F., Pyataev N. A., Selezneva N. M., Kirichenko N. V., Ivanova A. Yu., Rodoman G. V., Kolontarev K. B., Skrupsky K. S., Simakina E. N., Mubarakshina O. A., Taganov A. V., Pushkar D. Yu. Effectiveness and safety of favipiravir infusion in patients hospitalized with COVID-19. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):113–126. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126.
- Konstantinova I. D., Andronova V. L., Fateev I. V., Esipov R. S. Favipiravir and Its Structural Analogs: Antiviral Activity and Synthesis Methods. *Acta Naturae*. 2022;14(2):16–38. (In Russ.) DOI: 10.32607/actanaturae.11652.
- Delang L., Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020;9(3):209–214. DOI: 10.1177/2048872620922790.
- Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
- Chukhlaev P. V., Janibekov J. J., Khavkina D. A., Ruzhentsova T. A. Efficacy and safety of etiotropic antiviral therapy in COVID-19 in outpatient patients. *Medical alphabet*. 2022;14(23–26). (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2022-18-23-26.
- Leonova M. V. Favipiravir as a potential countermeasure for COVID-19. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):56–60. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200368.
- Komarov T. N., Karnakova P. K., Archakova O. A., Shchegacheva D. S., Bagaeva N. S., Shohin I. E., Zaslavskaya K. Y., Bely P. A. Development and Validation of HPLC-UV Method for the Determination of Favipiravir in Human Plasma. *Drug development & registration*. 2022;11(3):220–229. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-220-229.
- Smolyanova T. I., Bagaeva N. S., Kolganova M. A., Shohin I. E., Nikolaeva A. M., Vyaznikova T. V., Pankratova A. A., Bykova E. A. Phase I Pharmacokinetics Study of Drug «COVID-globulin» (Specific Human Immunoglobulin Against COVID-19). *Drug development & registration*. 2022;11(2):180–186. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186.