

Изучение фармакокинетики препарата для перорального приема Эсперавир® (МНН: молнупиравир) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования

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

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»). 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Общество с ограниченной ответственностью «ПРОМОМЕД РУС», 129090, Россия, г. Москва, Проспект Мира, д. 13 стр. 1

✉ Контактное лицо: Багаева Наталья Сергеевна. E-mail: n.bagaeva@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 – <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>; К. Я. Заславская – <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>;

П. А. Белый – <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>; И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Статья поступила: 08.11.2023

Статья принята в печать: 13.02.2024

Статья опубликована: 16.02.2024

Резюме

Введение. Пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) вызвал одноцепочечный РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Молнупиравир является противовирусным препаратом с известной активностью в отношении РНК-содержащих вирусов, в том числе SARS-CoV-2. Молнупиравир оказывает противовирусное действие за счет внесения ошибок копирования во время репликации вирусной РНК, тем самым ингибируя репликацию SARS-CoV-2. В России зарегистрирован препарат Эсперавир® для перорального приема с действующим веществом молнупиравир.

Цель. Целью исследования является изучение фармакокинетики препарата Эсперавир®, капсулы 200 мг (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у здоровых добровольцев после однократного приема (доза 800 мг) и после многократного приема (800 мг двукратно с интервалом 12 ч) в рамках фазы I клинического исследования, а также сравнение полученных данных фармакокинетических параметров с литературными данными.

Материалы и методы. Клинический, аналитический этапы исследования, анализ фармакокинетических параметров проводился в рамках исследования препарата Эсперавир®, капсулы 200 мг (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera XR и тандемном масс-спектрометрическом детекторе LCMS-8040 с тройным квадруполом (Shimadzu Corporation, Япония). Расчет фармакокинетических параметров проводился с помощью программы Microsoft Excel с расширением для проведения фармакокинетического анализа Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, США). Описательная статистика фармакокинетических параметров рассчитывалась с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США).

Результаты и обсуждение. Для 1 когорты (однократный прием препарата Эсперавир® в дозе 800 мг) и для 2 когорты (двукратный прием препарата Эсперавир® по 800 мг с интервалом 12 ч) рассчитаны фармакокинетические параметры. Построены фармакокинетические профили усредненных значений концентраций во времени в линейном и логлинейном преобразовании. Среднегеометрические значения фармакокинетических параметров C_{max} и $T_{1/2\alpha}$, а также медианы, минимальные и максимальные значения фармакокинетического параметра T_{max} позволяют сделать вывод о сопоставимости полученных данных после однократного приема препарата Эсперавир® в дозе 800 мг с имеющимися литературными данными.

Заключение. По полученным на аналитическом этапе исследования значениям концентраций были рассчитаны фармакокинетические параметры, построены усредненные фармакокинетические профили в линейных и логлинейных координатах после однократного и многократного приема препарата Эсперавир®, капсулы (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Анализ полученных фармакокинетических параметров в сравнении с литературными данными показал их сопоставимость. Полученные результаты определили возможность и целесообразность перехода к последующим фазам клинических исследований препарата Эсперавир®.

Ключевые слова: молнупиравир, COVID-19, фармакокинетика

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

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.

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

Для цитирования: Комаров Т. Н., Багаева Н. С., Карнакова К. К., Заславская К. Я., Белый П. А., Шохин И. Е. Изучение фармакокинетики препарата для перорального приема Эсперавир® (МНН: молнупиравир) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):216–223. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1644>

Phase I Pharmacokinetics Study of Oral Administration of Esperavir® (INN: Molnupiravir) (LLC "PROMOMED RUS", Russia)

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

¹ LLC "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"), 8, Simferopol Boulevard, Moscow, 117246, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

³ LLC «PROMOMED RUS», 13/1, Prospekt Mira, Moscow, 129090, Russia

✉ Corresponding author: Natalia S. Bagaeva. E-mail: n.bagaeva@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>; Kira Ya. Zaslavskaya – <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>;

Petr A. Bely – <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>; Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 08.11.2023

Revised: 13.02.2024

Published: 16.02.2024

Abstract

Introduction. The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) was caused by a single-stranded RNA virus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Molnupiravir is an antiviral drug with activity against RNA viruses including SARS-CoV-2. Molnupiravir exerts the antiviral effect by introducing copy errors during viral RNA replication – by that the replication of SARS-CoV-2 inhibits. For oral administration of molnupiravir the drug Esperavir® has been registered in Russia.

Aim. The aim is pharmacokinetics study of Esperavir®, capsules 200 mg (the manufacturer is JSC "Biokhimic", LLC "PROMOMED RUS", Russia, as registration certificate holder) by a single dose (800 mg) and multiple doses oral administration (800 mg twice a day with a gap of 12 hours between doses) in healthy volunteers in a phase I pharmacokinetics study, comparison the obtained data of pharmacokinetic parameters with the literature data.

Materials and methods. The clinical and analytical phases of the pharmacokinetic study as well as pharmacokinetic analyses have been performed as a part of a clinical trial of the drug Esperavir®, capsules 200 mg (the manufacturer is JSC "Biokhimic", LLC "PROMOMED RUS", Russia, as registration certificate holder). Chromatographic separation and detection by Nexera XR high-performance liquid chromatograph with triple quadrupole tandem mass spectrometry LCMS-8040 (Shimadzu Corporation, Japan). 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).

Results and discussion. Pharmacokinetic parameters for cohort 1 (800 mg single dose of Esperavir®) and for cohort 2 (800 mg of Esperavir® twice a day with a gap of 12 hours between doses) were calculated. Averaged pharmacokinetic profiles of mean NHC concentrations over time in linear and log-linear scales were plotted. The geometric mean of C_{max} and $T_{1/2}$, the median, minimum and maximum of T_{max} showed the comparability of the obtained data after a single dose administration of 800 mg of Esperavir® and the available literature data.

Conclusion. According to the concentrations 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 a single dose and multiple doses of the drug Esperavir®, capsules (the manufacturer is JSC "Biokhimic", LLC "PROMOMED RUS", Russia, as registration certificate holder). The comparability of the obtained data and the available literature data was shown. The results justified the study of the subsequent phases of clinical trials of Esperavir®.

Keywords: molnupiravir, COVID-19, pharmacokinetics

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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.

Funding. A clinical study was sponsored by LLC "PROMOMED RUS". Authors Kira Ya. Zaslavskaya and Petr A. Bely represent LLC "PROMOMED RUS".

For citation: Komarov T. N., Bagaeva N. S., Karnakova K. K., Zaslavskaya K. Ya., Bely P. A., Shohin I. E. Phase I pharmacokinetics study of oral administration of Esperavir® (INN: molnupiravir) (LLC "PROMOMED RUS", Russia). *Drug development & registration*. 2024;13(1):216–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1644>

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 года в Китае в городе Ухань произошла крупная вспышка инфекционного заболевания COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), вызванного ранее неизвестным вирусом SARS-CoV-2 (Severe

Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) [1–3]. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, который относится к семейству *Coronaviridae* [4]. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 быстро распространилась по всему миру и вызвала беспрецедентно тяжелую вирусную пан-

демию [5]. Несмотря на снижение уровня заболеваемости, на сегодняшний день проблема новой коронавирусной инфекции остается актуальной [3].

Во временных методических рекомендациях¹ 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 молнупиравир. Молнупиравир – противовирусный препарат, представляющий собой низкомолекулярное рибонуклеозидное пролекарство N-гидроксицитидина (NHC) с известной активностью в отношении SARS-CoV-2 и других РНК-содержащих вирусов [6]. После приема молнупиравир быстро всасывается в кишечнике и гидролизруется до исходного нуклеозида NHC, который широко распределяется в различных тканях и затем фосфорилируется в трифосфатную форму (NHC-TP). Трифосфат NHC встраивается в вирусную РНК с помощью РНК-полимеразы, вызывая мутагенез в вирусном геноме. С каждым циклом репликации вируса мутации накапливаются, что в итоге приводит к ингибированию репликации SARS-CoV-2 [6–8].

В США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выдано разрешение на применение молнупиравира для лечения взрослых пациентов легкой и средней степени тяжести, которые подвержены высокому риску прогрессирования заболевания в тяжелую форму и для которых альтернативные варианты лечения недоступны или клинически неприемлемы [9, 10]. В Великобритании молнупиравир одобрен для использования у пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, у которых есть по крайней мере один фактор риска развития тяжелого заболевания (сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, возраст старше 60 лет) для предотвращения тяжелых исходов [11]. В Российской Федерации молнупиравир рекомендован для лечения COVID-19 в легкой или средней форме у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелой формы и не требующих дополнительной оксигенотерапии. Лечение молнупиравиром должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Первым российским препаратом с молнупиравиром стал Эсперавир® в форме капсул 200 и 400 мг (АО «Биохимик», держатель регистрационного удо-

стоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), получивший регистрационное удостоверение Минздрава России 3 февраля 2022 года (РУ ЛП-007856)².

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический, аналитический этапы исследования, анализ фармакокинетических параметров и их сопоставление с имеющимися литературными данными для молнупиравира проводились в рамках I фазы клинического исследования препарата Эсперавир®, капсулы 200 мг (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) (далее – Эсперавир®) «Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата Эсперавир®, капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции». Исследование одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации РКИ № 805 от 1 декабря 2021 года, протокол № MOL-112021³.

Клинический этап исследования

В исследовании принимали участие 12 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Добровольцы были разделены на 2 когорты по 6 здоровых добровольцев в каждой (1 когорта получала препарат однократно в дозе 800 мг; 2 когорта – двукратно по 800 мг с интервалом 12 ч). Исследование начиналось с применения препарата у добровольцев 1 когорты. Под наблюдением специалистов добровольцы 1 когорты принимали исследуемый препарат в разовой дозе 800 мг (4 капсулы по 200 мг), запивая 200 мл столовой воды (без газа). До приема исследуемого препарата добровольцам устанавливался кубитальный гепаринизированный катетер на 14,5 ч. После удаления катетера отбор крови у добровольцев проводился путем венепункции (через 24, 36, 48 и 72 ч после приема препарата). После установки катетера за 5–10 мин до приема препарата отбиралась исходная (0) проба крови. После приема препарата отбор проб крови проводился через 30 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 14 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, 72 ч. Прием препарата добровольцами 2 когорты начинался после оценки безопасности применения препарата у добровольцев 1 когорты и принятия решения о возможности даль-

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)» (утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации). Доступен по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf. Ссылка активна на 01.11.2023.

² ГРЛС. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Регистрационное удостоверение ЛП-007856. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/material/national/regISTRATION-certificate?guid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef>. Ссылка активна на 02.05.2023.

³ ГРЛС. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Реестр разрешений на проведение клинических исследований 805. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/material/national/clinical-permission?guid=73a7debb-6bfb-4aca-9513-c1e8e453d9b4>. Ссылка активна на 02.05.2023.

нейшей эскалации дозы исследуемого препарата. Решение о возможности эскалации дозы принималось экспертным советом по лекарственной безопасности на основании оценки нежелательных явлений. Добровольцы 2 когорты принимали исследуемый препарат двукратно с интервалом 12 ч в разовой дозе 800 мг (4 капсулы по 200 мг), запивая 200 мл столовой воды (без газа). Отбор крови у добровольцев проводился путем венопункции за 5–10 мин до первого приема препарата (исходная (0) проба крови) и через 24, 36, 48 и 72 ч после первого приема препарата.

Образцы крови отбирались в пробирки с K_2 - или K_3 ЭДТА, центрифугировались при 3000 об/мин при температуре +4 °С в течение 10 мин. Полученная плазма делилась на две аликвоты (пробы для анализа и контрольные пробы). Все образцы замораживались и хранились при температуре не выше минус 80 °С. Транспортировка основных проб крови в аналитическую лабораторию осуществлялась при контролируемом температурном режиме не выше минус 80 °С.

Аналитический этап исследования

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera XR, оснащенном градиентным насосом, термостатом колонок и образцов, дегазатором, автосамплером, устройством автоматической подачи образцов в автосамплер, краном переключения линии потока высокого давления и с tandemным масс-спектрометрическим детектором LCMS-8040 с тройным квадруполом (Shimadzu Corporation, Япония). Подтвержденный аналитический диапазон методики составил 10,00–10 000,00 нг/мл в плазме крови [12].

Статистическая обработка данных и анализ фармакокинетики

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

объем распределения лекарственного средства (V_d); общий клиренс (CI); среднее время удержания лекарственного вещества в плазме крови (MRT)¹.

Индивидуальные профили изменения значений концентраций ННС в плазме крови добровольцев во времени, зарегистрированные после многократного приема исследуемого препарата Эсперавир®, характеризовались максимальным ($C_{max,ma}$) и минимальным значениями концентрации ННС ($C_{min,ma}$), площадью под кривой «плазменная концентрация – время» с временной точки 24 ч до последнего определяемого значения плазменной концентрации во временной точке (AUC_{24-t}), рассчитанной методом трапеций.

Расчет фармакокинетических параметров проводился с помощью программы 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) [13, 14]. Описательная статистика фармакокинетических параметров рассчитывалась с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата Эсперавир® при однократном приеме, 1 когорты, доза 800 мг

Фармакокинетика оценивалась на выборке из 6 добровольцев. Максимальное значение концентрации ННС (C_{max}) составило $4405,10 \pm 1505,58$ нг/мл ($M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное квадратичное отклонение). Значение медианы времени достижения максимальной концентрации ННС составило 1,75 ч. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}) составило $15\,478,78 \pm 5639,67$ нг·ч/мл. Значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) – $15\,579,67 \pm 5694,36$ нг·ч/мл. ННС элиминировались из плазмы крови со значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) $1,54 \pm 0,17$ ч. Общий клиренс (CI) – $61,61 \pm 35,64$ л/ч. Объем распределения лекарственного средства (V_d) соответствует значению

¹ ГОСТ Р 57679-2017 Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. М.: Стандартинформ. 2019. Доступно по: <https://internet-law.ru/gosts/gost/65227/>. Ссылка активна на 02.11.2023.

132,34 ± 61,05 л. Значение среднего времени удержания ННС в плазме крови (MRT) составило 8,09 ± 4,49 ч (таблица 1).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры после однократного и многократного приема препарата Эсперавир®

Table 1. Pharmacokinetic parameters after a single dose and multiple doses of Esperavir®

Фармакокинетические параметры после однократного приема препарата Эсперавир® Pharmacokinetic parameters after a single dose of Esperavir®	
C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/mL	4405,10 ± 1505,58 [6]
AUC_{0-t} , нг · ч/мл AUC_{0-t} , ng · h/mL	15478,78 ± 5639,67 [6]
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл $AUC_{0-\infty}$, ng · h/mL	15579,67 ± 5694,36 [6]
T_{max} , ч T_{max} , h	1,75 (1,0–3,0) [6]
K_{el} , ч ⁻¹ K_{el} , h ⁻¹	0,454 ± 0,053 [6]
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	1,54 ± 0,17 [6]
Cl, л/ч Cl, L/h	61,61 ± 35,64 [6]
V_d , л V_d , L	132,34 ± 61,05 [6]
MRT, ч MRT, h	8,09 ± 4,49 [6]
Фармакокинетические параметры после многократного приема препарата Эсперавир® Pharmacokinetic parameters after multiple doses of Esperavir®	
$C_{max, ma}$, нг/мл $C_{min, ma}$, ng/mL	50,88 ± 21,46 [4]
$C_{min, ma}$, нг/мл $C_{min, ma}$, ng/mL	30,05 ± 8,59 [4]
AUC_{24-t} , нг · ч/мл AUC_{24-t} , ng · h/mL	1897,08 ± 737,46 [4]

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

Рисунки 1–2 представляют фармакокинетические профили усредненных значений концентраций ННС во времени (в линейном и логлинейном преобразовании) после однократного приема исследуемого препарата Эсперавир® в дозе 800 мг.

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата Эсперавир® при двукратном приеме, 2 когорты, доза 800 мг

Фармакокинетика оценивалась у 4 из 6 добровольцев, так как у двух добровольцев значения всех концентраций ННС были ниже нижнего предела ко-

личественного определения. Значение максимальной концентрации ННС в плазме крови добровольцев ($C_{max, ma}$) составило 50,88 ± 21,46 нг/мл. Значение минимальной концентрации ННС в плазме крови добровольцев ($C_{min, ma}$) составило 30,05 ± 8,59 нг/мл. Значение AUC_{24-t} составило 1897,08 ± 737,46 нг · ч/мл (таблица 1).

Рисунки 3–4 представляют фармакокинетические профили усредненных значений концентраций ННС во времени (в линейном и логлинейном преобразовании) после приема исследуемого препарата Эсперавир® двукратно по 800 мг с интервалом 12 ч.

Среднегеометрические значения фармакокинетических параметров C_{max} и $T_{1/2}$, а также медианы, минимальные и максимальные значения фармакокинетического параметра T_{max} позволяют сделать вывод о сопоставимости полученных данных с имеющимися литературными данными для молнупирира [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках I фазы клинического исследования препарата Эсперавир®, капсулы (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕТ РУС», Россия) проводились клинический, аналитический этапы исследования, анализ фармакокинетических параметров и их сопоставление с имеющимися литературными данными. По полученным на аналитическом этапе исследования значениям концентраций ННС были рассчитаны фармакокинетические параметры, построены усредненные фармакокинетические профили в линейных и логлинейных координатах после однократного и многократного приема препарата Эсперавир® в дозе 800 мг. Сравнение фармакокинетических параметров C_{max} , T_{max} и $T_{1/2}$ после однократного приема препарата Эсперавир® с литературными данными показало их сопоставимость. Полученные результаты определили возможность и целесообразность перехода к последующим фазам клинических исследований препарата Эсперавир®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Cheng Z. J., Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020;48(2):155–163. DOI: 10.1007/s15010-020-01401-y.
3. 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.
4. 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.
5. Conti P., Caraffa A., Gallenga C. E., Kritas S. K., Frydas I., Younes A., Di Emidio P., Tetè G., Pregliasco F., Ronconi G. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2021;35(1):1–4. DOI: 10.23812/21-3-E.

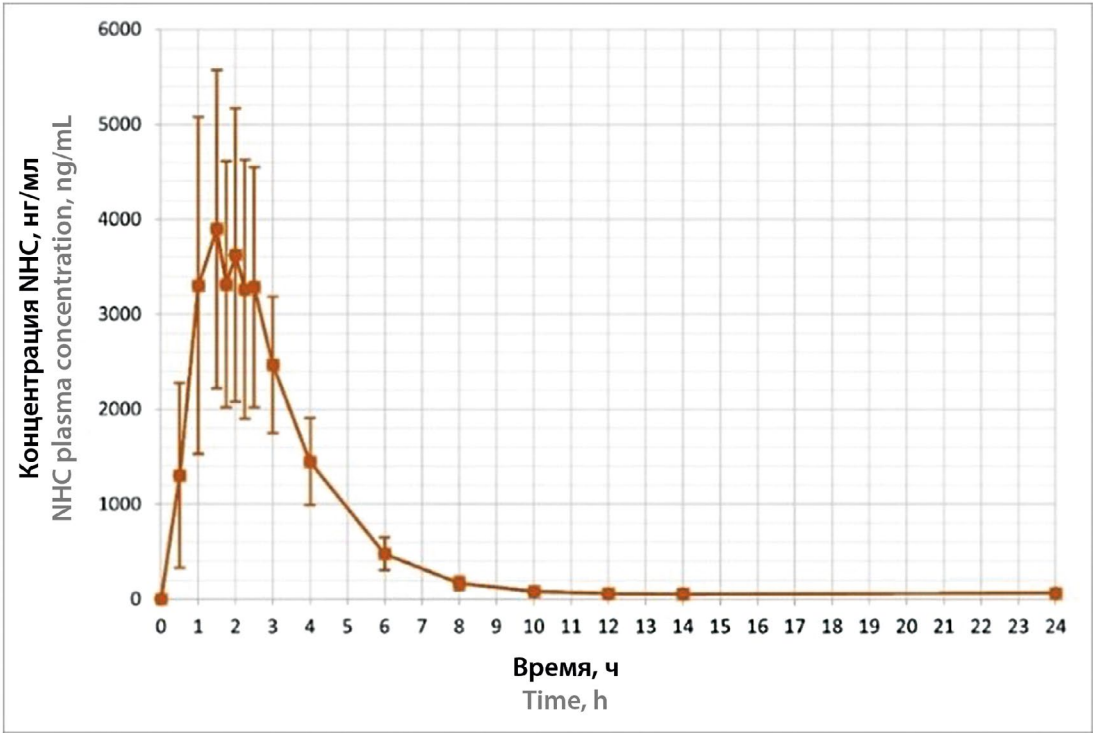


Рисунок 1. Усредненный фармакокинетический профиль (в линейных координатах со стандартными отклонениями) ННС после однократного приема препарата Эсперавир®
Figure 1. Average pharmacokinetic profile (in linear scale with standard deviations) of NHC after a single dose of Esperavir®

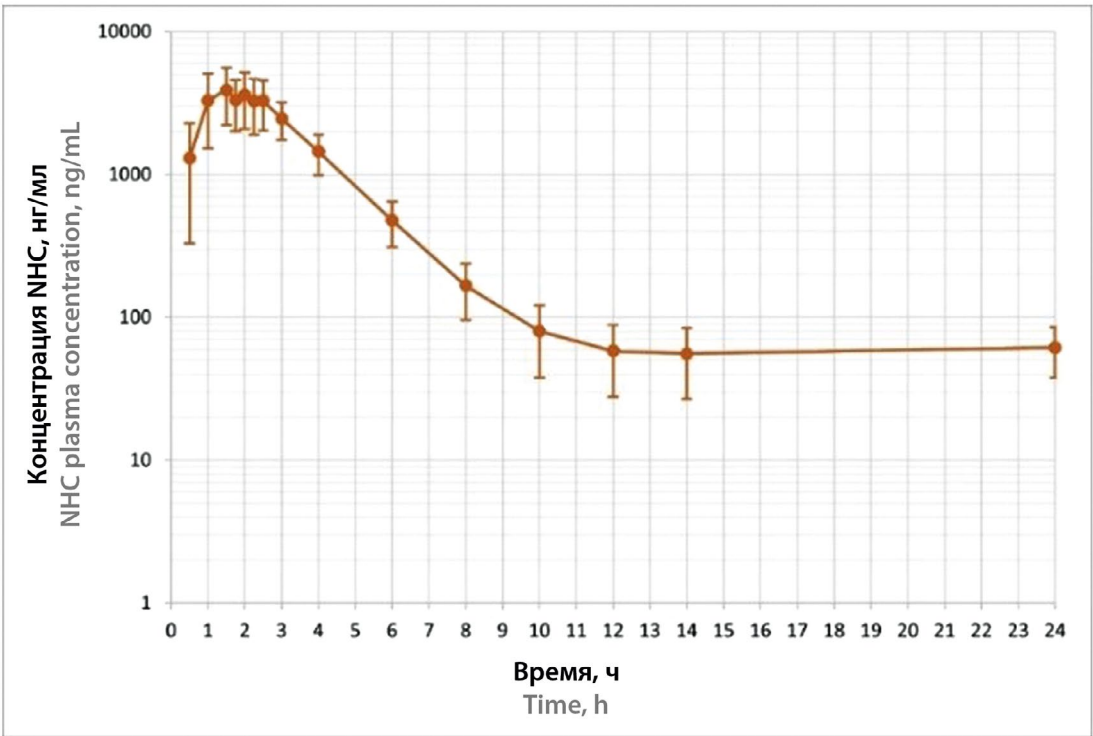


Рисунок 2. Усредненный фармакокинетический профиль (в логлинейных координатах со стандартными отклонениями) ННС после однократного приема препарата Эсперавир®
Figure 2. Average pharmacokinetic profile (in log-linear scale with standard deviations) of NHC after a single dose of Esperavir®

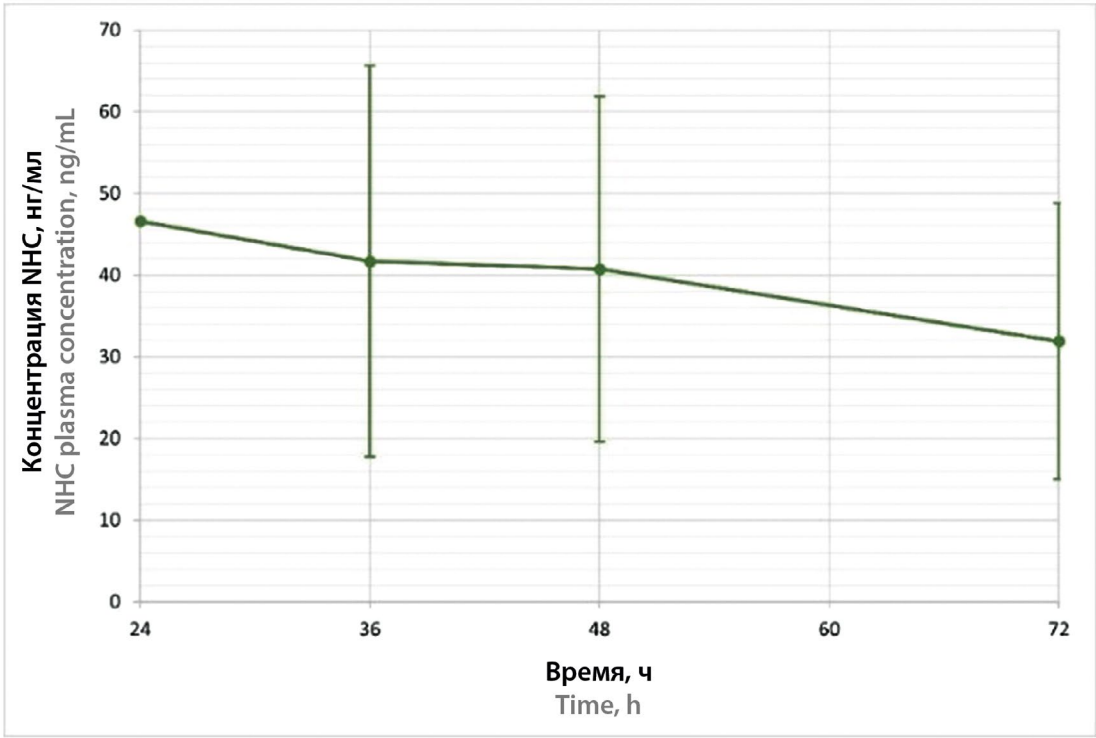


Рисунок 3. Усредненный фармакокинетический профиль (в линейных координатах со стандартными отклонениями) NHC после многократного приема препарата Эсперавир®
Figure 3. Average pharmacokinetic profile (in linear scale with standard deviations) of NHC after multiple doses of Esperavir®

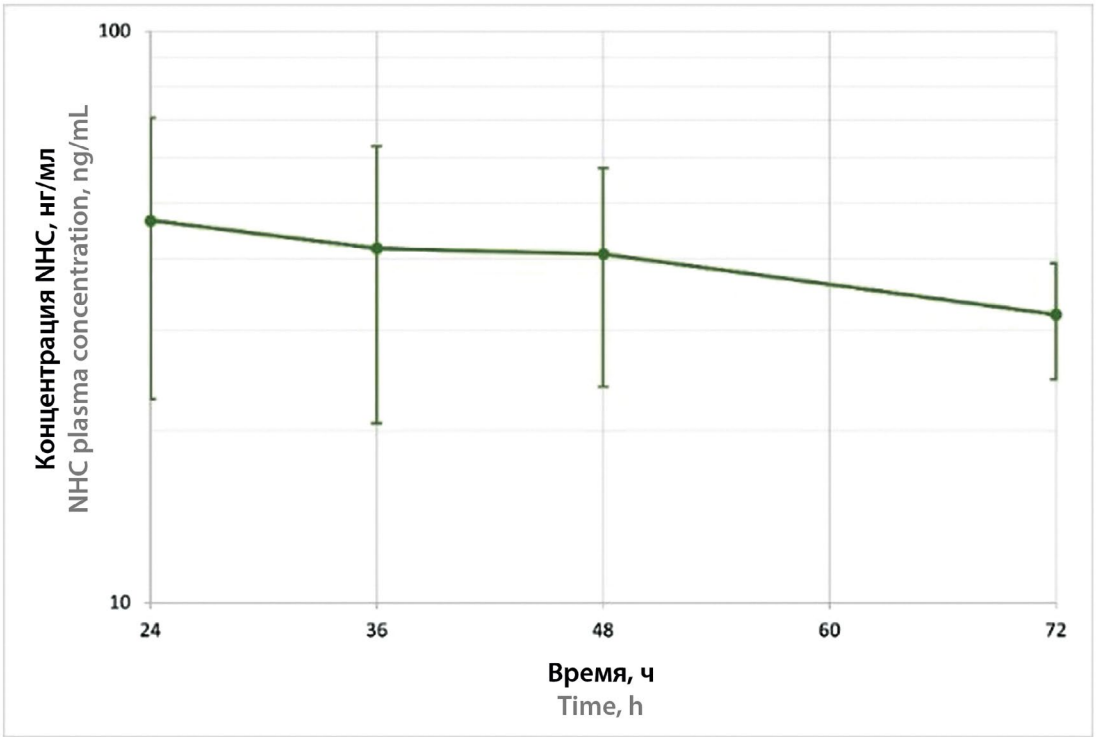


Рисунок 4. Усредненный фармакокинетический профиль (в логлинейных координатах со стандартными отклонениями) NHC после многократного приема препарата Эсперавир®
Figure 4. Average pharmacokinetic profile (in log-linear scale with standard deviations) of NHC after multiple doses of Esperavir®

6. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., Martín-Quiros A., Caraco Y., Williams-Diaz A., Brown M.L., Du J., Pedley A., Assaid C., Strizki J., Grobler J.A., Shamsuddin H.H., Tipping R., Wan H., Paschke A., Butters J.R., Johnson M.G., De Anda C., MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509–520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.
7. Nakamura K., Fujimoto K., Hasegawa C., Aoki I., Yoshitsugu H., Ugai H., Yatsuzuka N., Tanaka Y., Furihata K., Maas B.M., Wickremasingha P.K., Duncan K.E., Iwamoto M., Stoch S.A., Uemura N. A phase I, randomized, placebo-controlled study of molnupiravir in healthy Japanese to support special approval in Japan to treat COVID-19. *Clinical and Translational Science*. 2022;15(11):2697–2708. DOI: 10.1111/cts.13395.
8. Шипаева Е.В., Филон О.В., Зинченко А.В., Шипунов Г.А., Дмитриева А.А., Лемак М.С., Гришин С.А., Трофимец Е.И., Крышень К.Л., Козловская Л.И., Лунин А.С., Аполехов В.Д., Барбашов С.Ф., Лавровский Я.В., Самсонов М.Ю. Доклинические исследования противовирусной активности гибридного белка RPH-137 и молнупиравира в отношении COVID-19. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(4):414–434. DOI: 10.30895/2221-996X-2022-22-4-414-434.
9. Vangeela L., Chiu W., Jonghe S.D., Maes P., Slechten B., Raymenants J., André E., Leyssen P., Neytsa J., Jochmans D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Research*. 2022;(198):105252. DOI:10.1016/j.antiviral.2022.105252.
10. Tian L., Pang Z., Li M., Lou F., An X., Zhu S., Song L., Tong Y., Fan H., Fan J. Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:855496. DOI: 10.3389/fimmu.2022.855496.
11. Shiraki K., Sato N., Sakai K., Matsumoto S., Kaszynski R.H., Takemoto M. Antiviral therapy for COVID-19: Derivation of optimal strategy based on past antiviral and favipiravir experiences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;235:108121. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108121.
12. Комаров Т.Н., Карнакова П.К., Арчакова О.А., Щелгачева Д.С., Багаева Н.С., Шохин И.Е., Заславская К.Я., Белый П.А. Совместное определение основного метаболита молнупиравира (β-D-N4-гидроксцитидина) и фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):215–226. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-215-226.
13. 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 «Нацимбио», 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.
14. Комаров Т.Н., Багаева Н.С., Карнакова П.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. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-146-153.
15. Painter W.P., Holman W., Bush J.A., Almazedi F., Malik H., Eraut N.C.J.E., Morin M.J., Szewczyk L.J., Painter G.R. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021;65(5):02428–20. DOI: 10.1128/AAC.02428-20.
2. Cheng Z. J., Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020;48(2):155–163. DOI: 10.1007/s15010-020-01401-y.
3. 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.
4. 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.
5. Conti P., Caraffa A., Gallenga C.E., Kritas S.K., Frydas I., Younes A., Di Emidio P., Tetè G., Pregliasco F., Ronconi G. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2021;35(1):1–4. DOI: 10.23812/21-3-E.
6. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., Martín-Quiros A., Caraco Y., Williams-Diaz A., Brown M.L., Du J., Pedley A., Assaid C., Strizki J., Grobler J.A., Shamsuddin H.H., Tipping R., Wan H., Paschke A., Butters J.R., Johnson M.G., De Anda C., MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509–520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.
7. Nakamura K., Fujimoto K., Hasegawa C., Aoki I., Yoshitsugu H., Ugai H., Yatsuzuka N., Tanaka Y., Furihata K., Maas B.M., Wickremasingha P.K., Duncan K.E., Iwamoto M., Stoch S.A., Uemura N. A phase I, randomized, placebo-controlled study of molnupiravir in healthy Japanese to support special approval in Japan to treat COVID-19. *Clinical and Translational Science*. 2022;15(11):2697–2708. DOI: 10.1111/cts.13395.
8. Шипаева Е.В., Филон О.В., Зинченко А.В., Шипунов Г.А., Дмитриева А.А., Лемак М.С., Гришин С.А., Трофимец Е.И., Крышень К.Л., Козловская Л.И., Лунин А.С., Аполехов В.Д., Барбашов С.Ф., Лавровский Я.В., Самсонов М.Ю. Доклинические исследования противовирусной активности гибридного белка RPH-137 и молнупиравира в отношении COVID-19. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(4):414–434. (In Russ.) DOI: 10.30895/2221-996X-2022-22-4-414-434.
9. Vangeela L., Chiu W., Jonghe S.D., Maes P., Slechten B., Raymenants J., André E., Leyssen P., Neytsa J., Jochmans D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Research*. 2022;(198):105252. DOI:10.1016/j.antiviral.2022.105252.
10. Tian L., Pang Z., Li M., Lou F., An X., Zhu S., Song L., Tong Y., Fan H., Fan J. Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:855496. DOI: 10.3389/fimmu.2022.855496.
11. Shiraki K., Sato N., Sakai K., Matsumoto S., Kaszynski R.H., Takemoto M. Antiviral therapy for COVID-19: Derivation of optimal strategy based on past antiviral and favipiravir experiences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;235:108121. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108121.
12. Комаров Т.Н., Карнакова П.К., Арчакова О.А., Щелгачева Д.С., Багаева Н.С., Шохин И.Е., Заславская К.Я., Белый П.А. Simultaneous Determination of Major Molnupiravir Metabolite (β-D-N4-hydroxycytidine) and Favipiravir in Human Plasma by HPLC-MS/MS. *Drug development & registration*. 2023;12(1):215–226. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-215-226.
13. 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.
14. Komarov T.N., Bagaeva N.S., Karnakova K.K., Shohin I.E., Zaslavskaya K.Y., Bely P.A. Phase I Pharmacokinetics Study of Drug for Infusion «Arelivir» (INN: Favipiravir) (LLC «PROMOMED RUS», Russia). *Drug development & registration*. 2023;12(2):146–153. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-146-153.
15. Painter W.P., Holman W., Bush J.A., Almazedi F., Malik H., Eraut N.C.J.E., Morin M.J., Szewczyk L.J., Painter G.R. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021;65(5):02428–20. DOI: 10.1128/AAC.02428-20.

REFERENCES

1. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.