

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1764>  
УДК 615.03



Оригинальная статья / Research article

## Изучение фармакокинетики препарата Арепливив® Цинк (МНН: фавипиравир + цинка глюконат) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования

Т. Н. Комаров<sup>1,2</sup>, Н. С. Багаева<sup>1</sup>, К. К. Карнакова<sup>1</sup>, О. А. Арчакова<sup>1</sup>, Д. С. Щелгачева<sup>1</sup>, В. С. Щербакова<sup>3</sup>, К. Я. Заславская<sup>3</sup>, П. А. Белый<sup>3</sup>, А. В. Таганов<sup>2</sup>, И. Е. Шохин<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «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 – <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>; О. А. Арчакова – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;

Д. С. Щелгачева – <https://orcid.org/0000-0003-4894-7001>; В. С. Щербакова – <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>;

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

А. В. Таганов – <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>; И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Статья поступила: 19.01.2024

Статья принята в печать: 26.02.2024

Статья опубликована: 26.02.2024

### Резюме

**Введение.** Фавипиравир является РНК-зависимым ингибитором РНК-полимеразы и обладает широкой активностью против РНК-вирусов, включая вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия разработан лекарственный препарат Арепливив® Цинк, являющийся комбинацией фавипиравира (200 мг) с глюконатом цинка (70 мг) в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Монокомпоненты данного комбинированного препарата дополняют фармакологические эффекты друг друга, усиливая противовирусное действие и обеспечивая более легкое течение коронавирусной инфекции.

**Цель.** Целью исследования является изучение фармакокинетики препарата Арепливив® Цинк (МНН: фавипиравир + глюконат цинка), 200 + 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратом Арепливив® (МНН: Фавипиравир), 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) с последующей проверкой гипотезы влияния цинка на фармакокинетику фавипиравира.

**Материалы и методы.** В рамках клинического исследования I фазы проводился клинический и аналитический этап исследования, анализ фармакокинетических параметров. Для фавипиравира хроматографическое разделение и детектирование проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)] Nexera XR с тандемным тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором LCMS-8040 (Shimadzu Corporation, Япония). Аналитический диапазон методики для фавипиравира в плазме крови составил 50,00–15 000,00 нг/мл. Для определения концентрации цинка в плазме крови использовался биохимический метод с применением набора «Цинк-Ново (50)» (В-8370) (АО «Вектор-Бест», Россия). Расчет параметров описательной статистики проводился при помощи пакета Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Расчет фармакокинетических параметров, дисперсионный анализ и вычисление 90%-х доверительных интервалов проводились при помощи программного обеспечения R Project (версия 3.5.1, разработчики R Core Team) с расширением «beag» (версия 2.8.3-2, разработчики Hsin-ya Lee и Yung-jin Lee, Тайвань).

**Результаты и обсуждение.** 90%-е доверительные интервалы для отношения значений  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  фавипиравира составили 86,48–100,38 % и 103,77–119,47 %. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах 80,00–125,00 %, что позволило сделать вывод о том, что влияние цинка на фармакокинетику фавипиравира отсутствует. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариации ( $CV_{intra}$ ) фавипиравира для фармакокинетических параметров  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  составили 15,06 и 14,23 %.

**Заключение.** Результаты исследования определили возможность осуществить переход к последующим фазам клинических исследований препарата Арепливив® Цинк, 200 + 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Внедрение комбинированной формы фавипиравира с цинком на фармацевтический рынок позволит расширить ассортимент применяемых противовирусных препаратов при COVID-19.

**Ключевые слова:** фавипиравир, цинк, COVID-19, фармакокинетика

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

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

© Комаров Т. Н., Багаева Н. С., Карнакова К. К., Арчакова О. А., Щелгачева Д. С., Щербакова В. С., Заславская К. Я., Белый П. А., Таганов А. В., Шохин И. Е., 2024

© Komarov T. N., Bagaeva N. S., Karnakova K. K., Archakova O. A., Shchelgacheva D. S., Shcherbakova V. S., Zaslavskaya K. Ya., Bely P. A., Taganov A. V., Shohin I. E., 2024

**Финансирование.** Клиническое исследование спонсировалось ООО «ПРОМОМЭД РУС». В. С. Щербакова, К. Я. Заславская и П. А. Белый являются представителями данной компании.

**Для цитирования:** Комаров Т. Н., Багаева Н. С., Карнакова К. К., Арчакова О. А., Щелгачева Д. С., Щербакова В. С., Заславская К. Я., Белый П. А., Таганов А. В., Шохин И. Е. Изучение фармакокинетики препарата Арепливир® Цинк (МНН: фавипиравир + цинка глюконат) (ООО «ПРОМОМЭД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2024;13(1):281–290. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1764>

## Phase I Pharmacokinetics Study of Drug Areplivir® Zinc (INN: Favipiravir + Zinc Gluconate) (LLC "PROMOMED RUS", Russia)

Timofey N. Komarov<sup>1,2</sup>✉, Natalia S. Bagaeva<sup>1</sup>, Kseniia K. Karnakova<sup>1</sup>, Olga A. Archakova<sup>1</sup>, Dana S. Shchelgacheva<sup>1</sup>, Victoria S. Shcherbakova<sup>3</sup>, Kira Ya. Zaslavskaya<sup>3</sup>, Petr A. Bely<sup>3</sup>, Alexey V. Taganov<sup>2</sup>, Igor E. Shohin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> LLC "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopol Boulevard, Moscow, 117246, Russia

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

<sup>3</sup> LLC «PROMOMED RUS». 13/1, Prospekt Mira, Moscow, 129090, Russia

✉ **Corresponding author:** Timofey N. Komarov. E-mail: [t.komarov@cpha.ru](mailto: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>; Olga A. Archakova – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;

Dana S. Shchelgacheva – <https://orcid.org/0000-0003-4894-7001>; Victoria S. Shcherbakova – <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>;

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

Alexey V. Taganov – <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>; Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 19.01.2024

Revised: 26.02.2024

Published: 26.02.2024

### Abstract

**Introduction.** Favipiravir is an antiviral compound that inhibits the RNA-dependent polymerase and possesses antiviral properties against RNA viruses, including SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). The new drug Areplivir® Zinc as a combination of favipiravir (200 mg) and zinc gluconate (70 mg) in the form of film-coated tablets has been developed by LLC "PROMOMED RUS", Russia. This combination of favipiravir and zinc gluconate could provide more effective treatment of COVID-19.

**Aim.** The aim of the pharmacokinetics study is comparison between Areplivir® Zinc (INN: favipiravir + zinc gluconate), film-coated tablets (the manufacturer is JSC "Biokhimic", LLC "PROMOMED RUS" as registration certificate holder) and Areplivir® (INN: favipiravir), film-coated tablets (the manufacturer is JSC "Biokhimic", LLC "PROMOMED RUS" as registration certificate holder) to evaluate the effect of zinc on the favipiravir pharmacokinetics.

**Materials and methods.** The clinical and analytical phases as well as pharmacokinetic analyses have been performed as a part of a phase I clinical trial. Chromatographic separation and detection of favipiravir were performed by high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method using Nexera XR high-performance liquid chromatograph with triple quadrupole tandem mass spectrometer LCMS-8040 (Shimadzu Corporation, Japan). The validated analytical range of the method was 50.00–15 000.00 ng/mL in human plasma. The plasma zinc concentrations were measured by a biochemical method with the use of the kit «Zinc-Novo (50)» (JSC "Vector-Best", Russia). The descriptive statistics were calculated using Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA). The pharmacokinetic parameters, analysis of variance (ANOVA), 90 % confidence intervals (90 % CIs) and the intra-subject variability (CV<sub>intra</sub>) were calculated by R Project 3.5.1 software (package «bear», version 2.8.3-2), originally created by Hsin-ya Lee and Yung-jin Lee, Taiwan.

**Results and discussion.** The 90 % confidence intervals of the ratios for C<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-t)</sub> were 86.48–100.38 % and 103.77–119.47 %, respectively. The 90 % confidence intervals were all within the acceptance range of 80.00–125.00 % which means there is no effect of zinc on the favipiravir pharmacokinetics. The intra-subject variability (CV<sub>intra</sub>) of favipiravir for the pharmacokinetic parameters C<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-t)</sub> were 15.06 % and 14.23 %.

**Conclusion.** The results justified the subsequent phases of clinical trials of Areplivir® Zinc (INN: favipiravir + zinc gluconate), film-coated tablets (LLC "PROMOMED RUS", Russia). This combination of favipiravir and zinc could expand the existing armamentarium of antiviral drugs for the treatment of COVID-19.

**Keywords:** favipiravir, zinc, 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, Olga A. Archakova and Dana S. Shchelgacheva participated in the clinical phase of the study. Natalia S. Bagaeva and Kseniia K. Karnakova carried out statistical processing of the obtained results. Victoria S. Shcherbakova, Kira Ya. Zaslavskaya, Petr A. Bely and Igor E. Shohin carried out the organization of work in this direction. Kseniia K. Karnakova, Natalia S. Bagaeva, Timofey N. Komarov, Igor E. Shohin and Aleksey V. Taganov participated in writing the article. 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 Victoria S. Shcherbakova, Kira Ya. Zaslavskaya and Petr A. Bely represent LLC "PROMOMED RUS".

**For citation:** Komarov T. N., Bagaeva N. S., Karnakova K. K., Archakova O. A., Shchelgacheva D. S., Shcherbakova V. S., Zaslavskaya K. Ya., Bely P. A., Taganov A. V., Shohin I. E. Phase I pharmacokinetics study of drug Areplivir® Zinc (INN: favipiravir + zinc gluconate) (LLC "PROMOMED RUS", Russia). *Drug development & registration.* 2024;13(1):281–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1764>

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция [Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)], возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), в 2020 году стала причиной пандемии<sup>1</sup> и вызвала необходимость разработки эффективных противовирусных средств [1–3].

Согласно утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации 18 версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 26.10.2023 года в качестве этиотропной терапии рекомендуется использовать ряд противовирусных препаратов, в том числе фавипиравир. Фавипиравир является РНК-зависимым ингибитором РНК-полимеразы и обладает широкой активностью против РНК-вирусов, включая вирус SARS-CoV-2 [4–8]. На территории Российской Федерации зарегистрирован ряд<sup>2</sup> лекарственных препаратов, содержащих в своем составе фавипиравир, для лечения коронавирусной инфекции. Данные препараты также включены в перечень жизненно необходимых важнейших лекарственных препаратов (распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»). Широко применяемый лекарственный препарат Арепливир®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия, РУ ЛП-№ (003060)-(РГ-РУ) на основе фавипиравира, по данным клинических исследований, показал высокую эффективность и безопасность в сравнении со стандартной терапией у пациентов с COVID-19 [9–11].

Дыхательные пути постоянно подвергаются воздействию различных патогенов; поэтому поддержание структурной целостности эпителия очень важно в дыхательной системе, нарушение которой могут способствовать проникновению вирусов. Цинк является ключевым участником в антивирусной защите дыхательных путей. Он повышает уровень за-

щиты дыхательных путей, поддерживая структуру и функцию дыхательного эпителиального барьера [12].

Цинк способствует нормальному развитию и функционированию клеток, опосредующих неспецифический иммунитет (NK-клетки, нейтрофилы и др.), оказывая влияние на репликацию ДНК, транскрипцию РНК, клеточное деление и активацию клеток, а также проявляет антиоксидантную активность, участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран [13].

Скомпрометированная иммунная система является известным фактором риска для гриппа и других ОРВИ. В частности, недостаток цинка увеличивает уязвимость организма к различным вирусным инфекциям. Статус цинка тесно связан с факторами риска тяжелого течения ОРВИ, гриппа и COVID-19, включая пожилой возраст, иммунодефицит, ожирение, сахарный диабет, поскольку они являются известными группами риска дефицита цинка [14–16]. При вирусных инфекциях роль цинка в защите организма от РНК-вирусов значима и необходима, так как цинк способен ингибировать РНК-полимеразу, которая необходима для репликации РНК-вирусов, что позитивно влияет на симптомы ОРВИ [17, 18].

Противовирусные эффекты цинка реализуются через физические процессы (прикрепление вируса, инфицирование, снятие оболочки), защиту и/или стабилизацию клеточной мембраны, а также ингибирования вирусной репликации путем изменения протектолитического процессинга полипротеинов репликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы при вирусных инфекциях (грипп, гепатит С, SARS-CoV-2) [13].

Доказано влияние цинка на усиление выработки интерферона-α, повышение противовоспалительной активностью, модуляции функции регуляторных Т-клеток, что позволяет снизить риск сочетанной бактериальной инфекции за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и барьерной функции респираторного эпителия, а также прямого антибактериального действия [19].

Дефицит цинка может ухудшить функцию клеток Th1, интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-4), интерферона-γ (IFN-γ), уменьшить популяции В-клеток, ослабить активности NK-клеток и снизить популяцию CD5<sup>+</sup> Т-клеток [20].

Исследования, проведенные во время пандемии COVID-19, позволили предположить, что цинк повышает эффективность комбинированной терапии препаратами, рекомендованными для лечения COVID-19, оказывает положительное влияние на предотвращение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и повреждения легких после искусственной вентиляции легких [12].

Результаты исследований показали, что цинк может быть эффективен при лечении COVID-19 и повышать эффективность таких препаратов, как гид-

<sup>1</sup> 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 16.10.2023.

<sup>2</sup> ГРЛС – Министерство здравоохранения Российской Федерации. Список лекарственных препаратов, содержащих в составе фавипиравир. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d1%84%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>. Ссылка активна на 29.01.2024.

роксихлорохин и азитромицин. Исследование на 3473 пациентах с COVID-19 показало, что комбинация цинка и гидроксихлорохина может снизить уровень смертности на 24 % [21].

В связи с этим целесообразно рассматривать цинк в качестве адъювантного средства при лечении COVID-19, а его комбинация с фавипиравиром, представляющая собой координационный комплекс с расширенным фармакодинамическим потенциалом (прямое противовирусное, противовоспалительное, иммуностропное, антиоксидантное действие), способствует повышению терапевтической эффективности COVID-19 [19, 22].

Компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия разработана новая комбинация фавипиравира с глюконатом цинка, 200 + 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Монокомпоненты данного комбинированного препарата обладают разнонаправленным действием, при этом дополняют фармакологические эффекты друг друга, усиливая противовирусное действие и обеспечивая более легкое течение коронавирусной инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования фармакокинетики, безопасности и переносимости лекарственного препарата Фавипиравир + Цинка глюконат (Арепливир® Цинк), 200 + 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) и лекарственного препарата Арепливир® (МНН: Фавипиравир), 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) с участием здоровых добровольцев были проверены клинический, аналитический этапы исследования, а также анализ фармакокинетических параметров. Данное исследование было одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации РКИ № 857 от 17 декабря 2021 года, протокол № FAVZN-102021<sup>1</sup>.

Исследуемым препаратом в данном исследовании являлся Арепливир® Цинк, 200 + 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) (далее – Арепливир® Цинк). В качестве препарата сравнения использовался Арепливир® (МНН: Фавипиравир), 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) (далее – Арепливир®).

<sup>1</sup> ГРЛС – Министерство здравоохранения Российской Федерации: Реестр разрешений на проведение клинических исследований 857. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=52426725-88ec-40ed-a118-182c01a8aa68&CIPermGUID=2e833d3b-077a-467f-86ba-712149dba83a> Ссылка активна на 06.12.2023.

## Клинический этап исследования

В исследовании участвовали 26 здоровых добровольцев, которые были рандомизированы в две группы по 13 человек и принимали исследуемый препарат Арепливир® Цинк и препарат сравнения Арепливир® однократно перорально натощак. Все добровольцы воздерживались от приема пищи не менее чем за 10 часов до приема препаратов. Добровольцам на 13 часов устанавливался кубитальный гепаринизированный катетер, после снятия которого отбор крови проводился путем венепункции. После установки катетера за 5–10 минут до приема препарата отбиралась нулевая проба крови. Дальнейший отбор осуществлялся через 0,5 ч; 0,75 ч; 1 ч; 1,25 ч; 1,5 ч; 1,75 ч; 2 ч; 2,25 ч; 2,5 ч; 3 ч; 3,5 ч; 4 ч; 6 ч; 8 ч; 10 ч; 12 ч; 24 ч, 36 ч после приема препарата.

Образцы крови отбирались в пробирки с литий гепарином и разделительным гелем и центрифугировались при 3000 об/мин в течение 10 минут при температуре +4 °С. Полученная плазма для каждого определяемого вещества разделялась на аликвоту для анализа и аликвоту для повторных анализов в предварительно маркированные пробирки типа эппендорф, которые замораживались и хранились при температуре –20 °С и ниже. Транспортировка образцов для анализа в аналитическую лабораторию осуществлялась при контролируемом температурном режиме не выше –20 °С.

## Аналитический этап исследования

Для фавипиравира хроматографическое разделение и детектирование проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)] на хроматографе Nexera XR с tandemным тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором LCMS-8040 (Shimadzu Corporation, Япония). Аналитический диапазон методики для фавипиравира в плазме крови составил 50,00–15 000,00 нг/мл [23].

Для определения концентрации цинка в плазме крови был выбран биохимический метод с применением набора «Цинк-Ново (50)» (В-8370) (АО «Вектор-Бест», Россия), основанный на взаимодействии в щелочной среде ионов цинка с 2-(5-бром-2-пиридилазо)-5-(N-пропил-N-сульфопропила-мино)-фенолом (5-Br-PAPS).

## Статистическая обработка данных и анализ фармакокинетики

По концентрациям фавипиравира и цинка в плазме крови после перорального приема исследуемого препарата Арепливир® Цинк и препарата сравнения Арепливир® рассчитывались следующие фармакокинетические параметры:

- ✓  $C_{\max}$  – максимальная концентрация лекарственного вещества;
- ✓  $t_{\max}$  – время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества;
- ✓  $AUC_{(0-t)}$  – площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$ ;
- ✓  $AUC_{(0-\infty)}$  – площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности;
- ✓  $k_{el}$  – константа скорости терминальной элиминации лекарственного вещества;
- ✓  $t_{1/2}$  – период полувыведения лекарственного вещества;
- ✓  $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$  – отношение значения площади под кривой «концентрация действующего вещества – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$  к значению площади под кривой «концентрация действующего вещества – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности;
- ✓  $AUC_{(t-\infty)}$  – экстраполируемая площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время».

По логарифмированным значениям фармакокинетических параметров  $C_{\max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  фавипиравира проводился дисперсионный анализ (analysis of variance, далее – «ANOVA») при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого фактора в наблюдаемую вариабельность. Использовалась процедура общей линейной модели с фиксированными факторами, которые могут вносить вклад в наблюдаемую вариацию данных: лекарственный препарат, последовательность приема лекарственных препаратов, доброволец, вложенный в фактор «последовательность приема лекарственных препаратов» (далее – доброволец \* последовательность приема), период.

По результатам дисперсионного анализа вычислялись 90%-е доверительные интервалы, которые затем подвергались обратному преобразованию, и проверялась гипотеза влияния цинка на фармакокинетику фавипиравира. Нулевая гипотеза состояла в том, что если истинное отношение геометрического среднего исследуемого препарата Арепливир® Цинк к геометрическому среднему препарата сравнения Арепливир® для  $AUC$  и  $C_{\max}$  менее 80,00 % или более 125,00 %, то влияние цинка на фармакокинетику фавипиравира у исследуемого препарата будет доказано. Альтернативная гипотеза состояла в том, что если истинное отношение геометрического среднего исследуемого препарата Арепливир® Цинк к геометрическому среднему препарата сравнения Арепливир® находилось в интервале 80,00–125,00 % для  $AUC$  и  $C_{\max}$ , то влияние цинка на фармакокинетику фавипиравира у исследуемого препарата не будет доказано.

Расчет параметров описательной статистики проводился при помощи пакета Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Расчет фармакокинетических параметров, дисперсионный анализ и вычисление 90%-х доверительных интервалов проводились при помощи программного обеспечения R Project (версия 3.5.1, разработчики R Core Team) с расширением «bear» (версия 2.8.3-2, разработчики Hsin-ya Lee и Yung-jin Lee, Тайвань). Статистический анализ различий параметров  $t_{\max}$  и  $t_{1/2}$  проводился с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок (непреобразованные данные, двусторонний тест) при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  с помощью программного обеспечения R Project (версия 3.5.1, разработчики R Core Team) с расширением «stats» (версия 3.5.1, разработчики R Core Team), функция wilcox.test). Предварительно проверялась гипотеза нормальности распределения параметра  $t_{1/2}$  с помощью критерия Шапиро–Уилка при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  с помощью программного обеспечения R Project (версия 3.5.1, разработчики R Core Team) с расширением «stats» (версия 3.5.1, разработчики R Core Team), функция shapiro.test).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализ фармакокинетики были включены данные, полученные от 24 из 26 добровольцев, принявших исследуемый препарат Арепливир® Цинк, препарат сравнения Арепливир® и завершивших исследование согласно Протоколу. Один доброволец исключен из исследования по причине отказа от участия в клиническом исследовании, второй – в соответствии с подпунктом а) пункта 78 решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

### Фавипиравир

После приема исследуемого препарата Арепливир® Цинк индивидуальные значения максимальных концентраций ( $C_{\max}$ ) фавипиравира находились в диапазоне [3110,75; 7370,96] нг/мл, после приема препарата сравнения Арепливир® – в диапазоне [3768,60; 10143,37] нг/мл. Средние значения  $C_{\max}$  составили 5213,76 нг/мл после приема препарата Арепливир® Цинк и 5662,81 нг/мл после приема препарата Арепливир®.

Индивидуальные значения  $AUC_{(0-t)}$  фавипиравира варьировались в диапазоне [7647,88; 50123,56] нг·ч/мл после приема исследуемого препарата Арепливир® Цинк и [8073,97; 56447,47] нг·ч/мл после приема препарата сравнения Арепливир®. Средние значения  $AUC_{(0-t)}$  составили 14389,92 нг·ч/мл после приема препарата Арепливир® Цинк и 13405,88 нг·ч/мл после приема препарата Арепливир®.

Выполнение условия « $AUC_{(0-t)}$  перекрывает не менее 80 процентов  $AUC_{(0-\infty)}$ » (пункт 34 решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза») обеспечивает надежную оценку длительности экспозиции.

Усредненные значения фармакокинетических параметров фавипириавира после приема препаратов Арепливир® Цинк и Арепливир® приведены в таблице 1. Усредненные фармакокинетические профили в линейном и лог-линейном преобразовании со стандартными отклонениями для фавипириавира приведены на рисунках 1–2.

Таблица 1. Усредненные значения фармакокинетических параметров фавипириавира

Table 1. Summary data of favipiravir pharmacokinetic parameters

Фармакокинетические параметры Pharmacokinetic parameters	Арепливир® Цинк Areplivir® Zinc	Арепливир® Areplivir®
$C_{max}$ , нг/мл $C_{max}$ , ng/mL	5213,76 (1108,90)	5662,81 (1526,96)
$AUC_{(0-t)}$ , нг·ч/мл $AUC_{(0-t)}$ , ng·h/mL	14389,92 (8105,40)	13405,88 (9724,93)
$AUC_{(0-\infty)}$ , нг·ч/мл $AUC_{(0-\infty)}$ , ng·h/mL	14577,28 (8263,75)	13585,28 (9768,93)
$t_{max}$ , ч $t_{max}$ , h	1 (0,5 – 1,5)	0,5 (0,5 – 1)
$k_{el}$ , ч <sup>-1</sup> $k_{el}$ , h <sup>-1</sup>	0,436 (0,092)	0,479 (0,095)
$t_{1/2}$ , ч $t_{1/2}$ , h	1,79 (1,13)	1,52 (0,42)
$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ , % $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ , %	98,75 (0,38)	98,51 (0,44)
$AUC_{(t-\infty)}$ , % $AUC_{(t-\infty)}$ , %	1,25 (0,38)	1,49 (0,44)

**Примечание.** Для всех параметров, кроме  $t_{max}$ , приведены значения Mean (SD); для  $t_{max}$  приведены значения Median (Min – Max).

Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Median – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение.

**Note.** Parameters are expressed as Mean (SD) except for  $t_{max}$ , which is expressed as Median (Min – Max).

Mean – arithmetic mean, SD – standard deviation, Median – median, Min – minimum value, Max – maximum value.

Максимальная концентрация фавипириавира в плазме крови достигалась через 30 минут после приема препарата Арепливир® и через 1 час после приема препарата Арепливир® Цинк, что свидетельствует о быстрой абсорбции фавипириавира. Различия по фармакокинетическому параметру  $t_{max}$  между изучаемыми препаратами статистически значимы ( $p = 8,331 \cdot 10^{-5}$ ; U-критерий Манна – Уитни).

Средний период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) препарата Арепливир® составляет 1,52 часов, для препарата Арепливир® Цинк составило 1,79 часов. Распределение фармакокинетического параметра  $t_{1/2}$  отлично от нормального ( $p = 1,185 \cdot 10^{-12}$ ; критерий Шапиро –

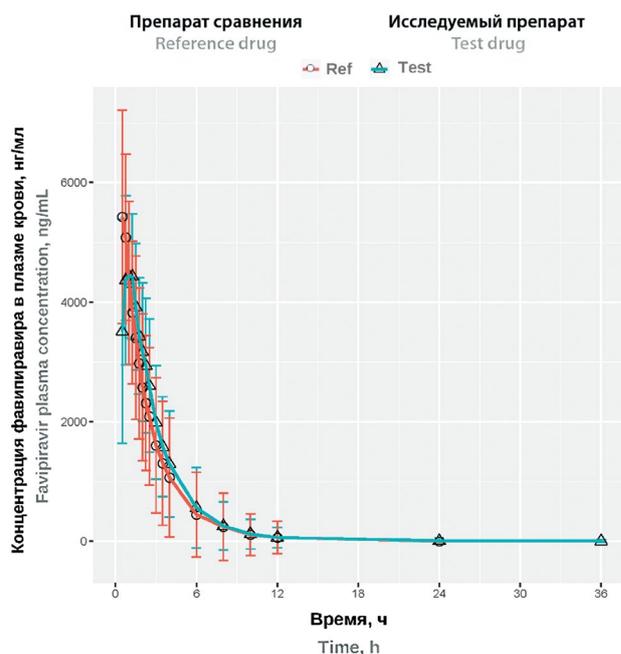


Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили фавипириавира (в линейном преобразовании со стандартными отклонениями)

Figure 1. Average pharmacokinetic profiles of favipiravir (linear scale with standard deviations)

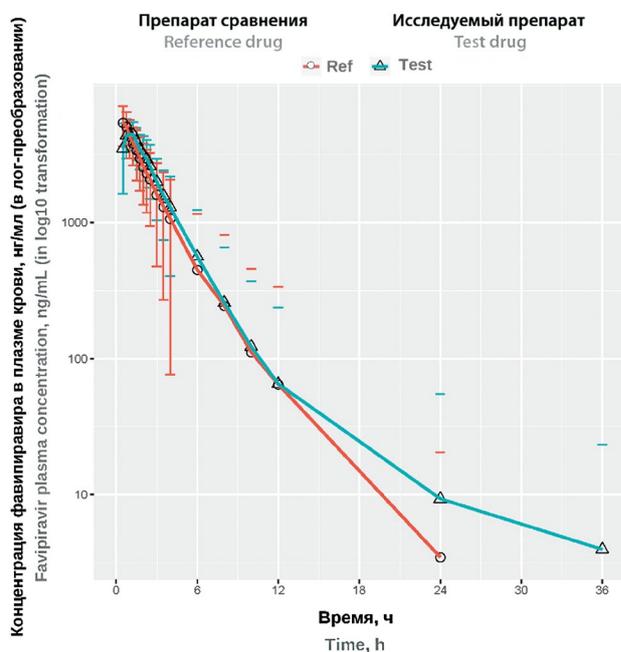


Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические профили фавипириавира (в лог-линейном преобразовании со стандартными отклонениями)

Figure 2. Average pharmacokinetic profiles of favipiravir (log-linear scale with standard deviations)

Уилка). Различия между значениями  $t_{1/2}$  изучаемых препаратов статистически не значимы ( $p = 0,09$ ; U-критерий Манна – Уитни).

Среднеарифметические значения фармакокинетических параметров  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$ , а также медианы фармакокинетического параметра  $t_{max}$  фавипиравира являются схожими с имеющимися литературными данными [24, 25].

По логарифмированным значениям фармакокинетических параметров фавипиравира при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  проводился дисперсионный анализ (ANOVA). Установлено, что только фактор «Лекарственный препарат» для фармакокинетического параметра  $AUC_{(0-t)}$  ( $p = 0,02$ ) и фактор «Доброволец \* Последовательность приема» для фармакокинетических параметров  $C_{max}$  ( $p = 0,001$ ) и  $AUC_{(0-t)}$  ( $p = 1,87 \cdot 10^{-8}$ ) вносят статистически значимый вклад в общую вариацию фармакокинетических параметров.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариации ( $CV_{intra}$ ) фавипиравира для фармакокинетических параметров  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  составили 15,06 и 14,23% соответственно.

90%-е доверительные интервалы для отношения значений  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  фавипиравира составили 86,48–100,38% и 103,77–119,47%. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах 80,00–125,00%, что позволило сделать вывод о том, что влияние цинка на фармакокинетику фавипиравира у исследуемого препарата отсутствует.

## Цинк

По полученным концентрациям цинка в плазме крови после перорального приема исследуемого препарата Арепливир® Цинк и препарата сравнения Арепливир® возможно определение таких фармакокинетических параметров, как максимальная ( $C_{max}$ ) и минимальная ( $C_{min}$ ) концентрации.

Индивидуальные значения концентраций общего цинка (до поправки на эндогенный уровень) колебались в диапазоне [15,61; 57,09] мкмоль/л фона для исследуемого препарата Арепливир® Цинк и в диапазоне [16,03; 60,99] мкмоль/л фона – для препарата сравнения Арепливир®. Значения концентраций экзогенного цинка (после поправки на эндогенный уровень) находились в диапазоне [0,01; 36,44] мкмоль/л фона для исследуемого препарата Арепливир® Цинк и в диапазоне [0,003; 36,670] мкмоль/л фона – для препарата сравнения Арепливир®.

Значения фармакокинетических параметров  $C_{min}$  и  $C_{max}$  общего цинка после приема исследуемого препарата Арепливир® Цинк составили  $18,09 \pm 1,13$  мкмоль/л и  $31,12 \pm 9,08$  мкмоль/л, соответственно (Mean  $\pm$  SD, где Mean – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение). Значения фармакокинетических параметров  $C_{min}$  и  $C_{max}$  общего цинка после приема препарата сравнения Арепливир® составили  $17,68 \pm 0,77$  мкмоль/л и  $30,36 \pm 11,04$  мкмоль/л, соответственно.

Усредненные фармакокинетические профили в линейном преобразовании со стандартными отклонениями для общего и экзогенного цинка приведены на рисунках 3–4.

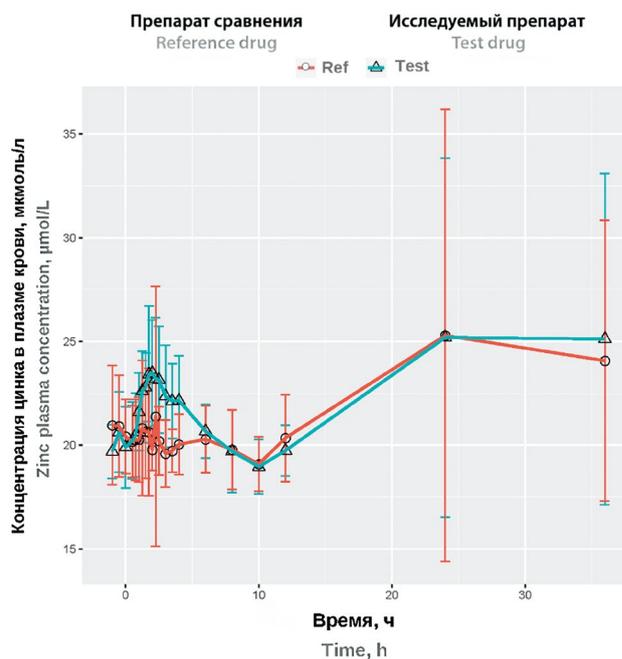


Рисунок 3. Усредненные фармакокинетические профили общего цинка (в линейном преобразовании со стандартными отклонениями)

Figure 3. Average pharmacokinetic profiles of total zinc without adjustment for endogenous level (linear scale with standard deviations)

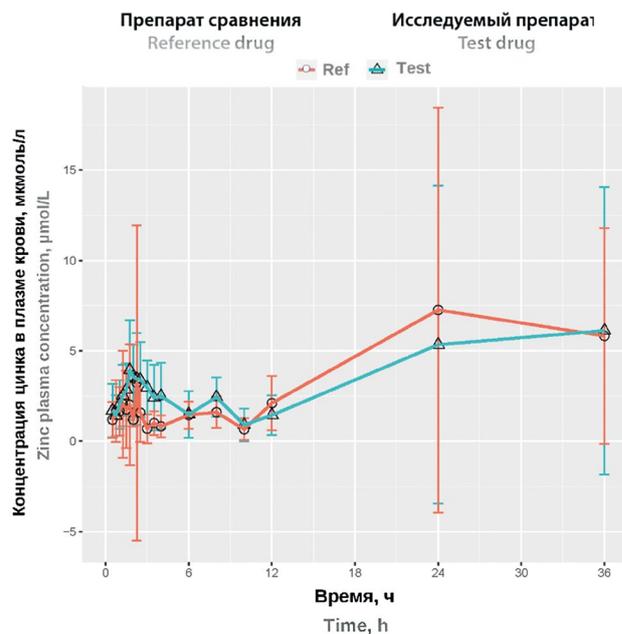


Рисунок 4. Усредненные фармакокинетические профили экзогенного цинка (в линейном преобразовании со стандартными отклонениями)

Figure 4. Average pharmacokinetic profiles of exogenous zinc (linear scale with standard deviations)

Эндогенный уровень цинка у всех добровольцев изменялся от 16,60 до 27,40 мкмоль/л. Полученные концентрации общего цинка, а также его минимальные и максимальные значения в плазме крови добровольцев во времени, зарегистрированные после приема исследуемых лекарственных средств Арепливир® Цинк и Арепливир®, значимо не отличались как между собой, так и от полученных значений эндогенного уровня.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия разработан лекарственный препарат Арепливир® Цинк, являющийся комбинацией фавипиравира (200 мг) с цинком (в форме цинка глюконата) (70 мг) в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

В рамках клинического исследования I фазы проведен клинический и аналитический этап исследования, анализ фармакокинетических параметров исследуемого препарата Арепливир® Цинк и препарата сравнения Арепливир®. Концентрации фавипиравира в плазме крови здоровых добровольцев после приема препаратов определялись методом ВЭЖХ-МС/МС (аналитический диапазон методики составил 50,00–15 000,00 нг/мл), концентрации цинка – биохимическим методом.

Полученные 90%-е доверительные интервалы для отношения геометрических средних  $C_{\max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  фавипиравира составили 86,48–100,38 % и 103,77–119,47 % и находились в интервале 80,00–125,00 %, что позволило принять альтернативную гипотезу и сделать вывод об отсутствии влияния цинка на фармакокинетику фавипиравира.

Эндогенный уровень цинка у всех добровольцев изменялся от 16,60 до 27,40 мкмоль/л. Полученные концентрации общего цинка, а также его минимальные и максимальные значения в плазме крови добровольцев во времени, зарегистрированные после приема исследуемых лекарственных средств Арепливир® Цинк и Арепливир®, значимо не отличались как между собой, так и от полученных значений эндогенного уровня. Это может быть связано как с высоким уровнем эндогенного цинка, так и с возможным быстрым распределением экзогенного цинка между плазмой крови, эритроцитами и тканями органов.

Результаты исследования определили возможность осуществить переход к последующим фазам клинических исследований препарата Арепливир® Цинк, 200 + 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Биохимик», держатель регистрационного удостоверения ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Монокомпоненты данного комбинированного препарата обладают разнонаправленным действием, при этом дополняют фармакологические эффекты друг друга, усиливая противовирусное действие и обеспе-

чивая более легкое течение коронавирусной инфекции. Внедрение комбинированной формы фавипиравира с цинком на фармацевтический рынок позволит расширить ассортимент применяемых противовирусных препаратов при COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ndwandwe D., Ndlovu M., Mayeye A., Lumphondo N., Muvhulawa N., Ntamo Y., Dlodla P.V., Shey Wiysonge C. Managing COVID-19 Variants: Mapping Data from the International Clinical Trials Registry Platform. In New COVID-19 Variants. London: IntechOpen. 2023. DOI: 10.5772/intechopen.1003262.
2. Siddique A., Shahzad A., Lawler J., Mahmoud K. A., Lee D. S., Ali N., Bilal M., Rasool K. Unprecedented environmental and energy impacts and challenges of COVID-19 pandemic. *Environmental Research*. 2021;193:110443. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110443.
3. Rutjes S. A., Vennis I. M., Wagner E., Maisaia V., Peintner L. Biosafety and biosecurity challenges during the COVID-19 pandemic and beyond. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11:1117316. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1117316.
4. Golan Y., Campos J. A. S., Woolson R., Cilla D., Hanabergh R., Gonzales-Rojas Y., Lopez R., Finberg R., Balboni A. Favipiravir in Patients With Early Mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(3):e10–e17. DOI: 10.1093/cid/ciac712.
5. 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.
6. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., Patil S., Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;102:501–508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
7. Hashemian S. M., Farhadi T., Velayati A. A. A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2021;19(8):1029–1037. DOI: 10.1080/14787210.2021.1866545.
8. Shalhoub S. PIONEER trial: favipiravir to treat moderate COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;11(5):392–393. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00479-9.
9. Радаева О. А., Балыкова Л. А., Заславская К. Я., Таганов А. В., Белый П. А., Костина Ю. А., Негоднова Е. В., Машнина С. В., Бешейнов Д. Д., Искандярова М. С., Еремеев В. В., Чумаков Н. М. Изучение отдаленных клинко-патогенетических эффектов противовирусного лекарственного препарата на основе фавипиравира в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):217–228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228.
10. Балыкова Л. А., Грановская М. В., Заславская К. Я., Симакина Е. Н., Агафьина А. С., Иванова А. Ю., Колонтарев К. Б., Пушкарь Д. Ю. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
11. Радаева О. А., Костина Ю. А. Анализ данных о механизме действия и эффективности препаратов, применяемых для лечения COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(3):106–117. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-106-117.
12. Sadeghsoltani F., Mohammadzadeh I., Safari M.-M., Hassanpour P., Izadpanah M., Qujeq D., Moein S., Vaghari-Tabari M. Zinc and Respiratory Viral Infections: Important Trace Element in Anti-viral Response and Immune Regulation. *Biological Trace Element Research*. 2022;200(6):2556–2571. DOI: 10.1007/s12011-021-02859-z.

13. Громова О. А., Торшин И. Ю., Моисеев В. С., Сорокина М. А., Лиманова О. А. Об использовании цинка и витамина С для профилактики и адьювантной терапии острых респираторных заболеваний. *Терапия*. 2017;1(11):36–46.
14. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni-Suef University journal of basic and applied sciences*. 2021;10(1):33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w.
15. Wessels I., Rolles B., Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1712. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01712.
16. Трухан Д. И., Давыдов Е. Л., Чусова Н. А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;7:21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085.
17. Corrao S., Mallaci Bocchio R., Lo Monaco M., Natoli G., Cavezzi A., Troiani E., Argano C. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients*. 2021;13(4):1261. DOI: 10.3390/nu13041261.
18. Kaushik N., Subramani C., Anang S., Muthumohan R., Nayak B., Ranjith-Kumar C. T., Surjit M. Zinc Salts Block Hepatitis E Virus Replication by Inhibiting the Activity of Viral RNA-Dependent RNA Polymerase. *Journal of virology*. 2017;91(21):e00754-17. DOI: 10.1128/JVI.00754-17.
19. Skalny A. V., Rink L., Ajsuvakova O. P., Aschner M., Gritsenko V. A., Alekseenko S. I., Svistunov A. A., Petrakis D., Spandidos D. A., Aaseth J., Tsatsakis A., Tinkov A. A. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;46(1):17–26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575.
20. Hojyo S, Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of immunology research*. 2016;2016:6762343. DOI: 10.1155/2016/6762343.
21. Frontera J. A., Rahimian J. O., Yaghi S., Liu M., Lewis A., de Havenon A., Mainali S., Huang J., Scher E., Wisniewski T., Troxel A. B., Meropol S., Balcer L. J., Galetta S. L. Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study. Preprint. *Research square*. 2020;rs.3.rs-94509. DOI: 10.21203/rs.3.rs-94509/v1.
22. Asl S. H., Nikfarjam S., Majidi Zolbanin N., Nassiri R., Jafari R. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection. *International immunopharmacology*. 2021;96:107630. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107630.
23. Комаров Т. Н., Карпова П. А., Арчакова О. А., Щелгачева Д. С., Карнакова П. К., Багаева Н. С., Заславская К. Я., Бельый П. А., Шохин И. Е. Определение фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(3):229–239. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-3-229-239.
24. Morsy M. I., Nouman E. G., Abdallah Y. M., Zainelabdeen M. A., Darwish M. M., Hassan A. Y., Gouda A. S., Rezk M. R., Abdel-Megied A. M., Marzouk H. M. A novel LC-MS/MS method for determination of the potential antiviral candidate favipiravir for the emergency treatment of SARS-CoV-2 virus in human plasma: Application to a bioequivalence study in Egyptian human volunteers. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2021;199:114057. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114057.
25. Sağlam O., Demiray G., Güney B., Doğan-Kurtoğlu E., Ulusoy M. G., Saraner N., Sevici G., Nacak M., Erenmemişoğlu A., Tüzer V. Single Dose, Two-way Crossover Bioequivalence Study of Favipiravir Tablet in Healthy Male Subjects. *Journal of Pharmacy and Drug Development*. 2020;2(2):1–9. DOI: 10.5281/zenodo.4361817.

## REFERENCES

1. Ndwandwe D., Ndlovu M., Mayeye A., Lumphondo N., Muvhulawa N., Ntamo Y., Dlodla P. V., Shey Wiysonge C. Managing COVID-19 Variants: Mapping Data from the International Clinical Trials Registry Platform. In *New COVID-19 Variants*. London: IntechOpen. 2023. DOI: 10.5772/intechopen.1003262.
2. Siddique A., Shahzad A., Lawler J., Mahmoud K. A., Lee D. S., Ali N., Bilal M., Rasool K. Unprecedented environmental and energy impacts and challenges of COVID-19 pandemic. *Environmental Research*. 2021;193:110443. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110443.
3. Rutjes S. A., Vennis I. M., Wagner E., Maisaia V., Peintner L. Biosafety and biosecurity challenges during the COVID-19 pandemic and beyond. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11:1117316. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1117316.
4. Golan Y., Campos J. A. S., Woolson R., Cilla D., Hanabergh R., Gonzales-Rojas Y., Lopez R., Finberg R., Balboni A. Favipiravir in Patients With Early Mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(3):e10–e17. DOI: 10.1093/cid/ciac712.
5. 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.
6. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., Patil S., Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;102:501–508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
7. Hashemian S. M., Farhadi T., Velayati A. A. A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2021;19(8):1029–1037. DOI: 10.1080/14787210.2021.1866545.
8. Shalhoub S. PIONEER trial: favipiravir to treat moderate COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;11(5):392–393. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00479-9.
9. Radaeva O. A., Balykova L. A., Zaslavskaya K. Ya., Taganov A. V., Bely P. A., Kostina Yu. A., Negodnova E. V., Mashnina S. V., Bessheynov D. D., Iskandyarova M. S., Ereemeev V. V., Chumakov N. M. Study of long-term clinical and pathogenetic effects of favipiravir-based anti-viral drug in patients with metabolic syndrome in post-covid period. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):217–228. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228.
10. Balykova L. A., Granovskaya M. V., Zaslavskaya K. Ya., Simakina E. N., Agafina A. S., Ivanova A. Yu., Kolontarev K. B., Pushkar D. Yu. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Acreplivir. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(3):16–29. (In Russ.) DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
11. Radaeva O. A., Kostina Yu. A. Analysis data of mechanism of drugs recommended for the treatment of COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021;10(3):106–117. (In Russ.) DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-106-117.
12. Sadeghsoltani F., Mohammadzadeh I., Safari M.-M., Hassanpour P., Izadpanah M., Quejueq D., Moein S., Vaghari-Tabari M. Zinc and Respiratory Viral Infections: Important Trace Element in Anti-viral Response and Immune Regulation. *Biological Trace Element Research*. 2022;200(6):2556–2571. DOI: 10.1007/s12011-021-02859-z.
13. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Moiseev V. S., Sorokina M. A., Limanova O. A. The use of zinc and vitamin c for the prevention and adjuvant therapy of acute respiratory diseases. *Therapy*. 2017;1(11):36–46. (In Russ.)
14. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni-Suef University journal of basic and applied sciences*. 2021;10(1):33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w.
15. Wessels I., Rolles B., Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1712. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01712.

16. Trukhan D. I., Davydov E. L., Chusova N. A. Nutraceuticals in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2021;7:21–34. (In Russ.) DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085.
17. Corrao S., Mallaci Bocchio R., Lo Monaco M., Natoli G., Cavezzi A., Troiani E., Argano C. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients*. 2021;13(4):1261. DOI: 10.3390/nu13041261.
18. Kaushik N., Subramani C., Anang S., Muthumohan R., Nayak B., Ranjith-Kumar C. T., Surjit M. Zinc Salts Block Hepatitis E Virus Replication by Inhibiting the Activity of Viral RNA-Dependent RNA Polymerase. *Journal of virology*. 2017;91(21):e00754-17. DOI: 10.1128/JVI.00754-17.
19. Skalny A. V., Rink L., Ajsuvakova O. P., Aschner M., Gritsenko V. A., Alekseenko S. I., Svistunov A. A., Petrakis D., Spandidos D. A., Aaseth J., Tsatsakis A., Tinkov A. A. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;46(1):17–26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575.
20. Hojyo S, Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of immunology research*. 2016;2016:6762343. DOI: 10.1155/2016/6762343.
21. Frontera J. A., Rahimian J. O., Yaghi S., Liu M., Lewis A., de Havenon A., Mainali S., Huang J., Scher E., Wisniewski T., Troxel A. B., Meropol S., Balcer L. J., Galetta S. L. Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study. Preprint. *Research square*. 2020;rs.3.rs-94509. DOI: 10.21203/rs.3.rs-94509/v1.
22. Asl S. H., Nikfarjam S., Majidi Zolbanin N., Nassiri R., Jafari R. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection. *International immunopharmacology*. 2021;96:107630. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107630.
23. Komarov T. N., Karpova P. A., Archakova O. A., Shchelgacheva D. S., Karnakova P. K., Bagaeva N. S., Zaslavskaya K. Ya., Bely P. A., Shohin I. E. Determination of Favipiravir in Human Blood Plasma by HPLC-MS/MS. *Drug development & registration*. 2023;12(3):229–239. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-3-229-239.
24. Morsy M. I., Nouman E. G., Abdallah Y. M., Zainelabdeen M. A., Darwish M. M., Hassan A. Y., Gouda A. S., Rezk M. R., Abdel-Megied A. M., Marzouk H. M. A novel LC-MS/MS method for determination of the potential antiviral candidate favipiravir for the emergency treatment of SARS-CoV-2 virus in human plasma: Application to a bioequivalence study in Egyptian human volunteers. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2021;199:114057. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114057.
25. Sağlam O., Demiray G., Güney B., Doğan-Kurtoğlu E., Ulusoy M. G., Saraner N., Sevicı G., Nacak M., Erenmemişoğlu A., Tüzer V. Single Dose, Two-way Crossover Bioequivalence Study of Favipiravir Tablet in Healthy Male Subjects. *Journal of Pharmacy and Drug Development*. 2020;2(2):1–9. DOI: 10.5281/zenodo.4361817.