

Оценка взаимного влияния монокомпонентов комбинированного лекарственного препарата, содержащего молнупиравир и фавипиравир, на фармакокинетику в рамках фазы I клинического исследования

Т. Н. Комаров^{1, 2✉}, К. К. Карнакова¹, Н. С. Багаева¹, О. А. Арчакова¹,
М. О. Попова¹, В. С. Щербакова³, 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, 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>; К. К. Карнакова – <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>;
Н. С. Багаева – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>; О. А. Арчакова – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;
М. О. Попова – <https://orcid.org/0009-0008-1688-1902>; 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>;
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. Коронавирусная инфекция, спустя почти 4 года после начала пандемии, по-прежнему остается важной глобальной проблемой здравоохранения. Вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) продолжает мутировать и распространяться по всему миру, что сохраняет потребность в препаратах для лечения коронавирусной инфекции. Молнупиравир и фавипиравир – лекарственные средства с прямым противовирусным действием в отношении РНК содержащих вирусов – рекомендованы Министерством здравоохранения Российской Федерации для включения в схемы лечения COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Разработанный препарат содержит комбинацию двух противовирусных средств с разными механизмами подавления репликации РНК вирусов, что позволяет предполагать эффективность в отношении преобладающего большинства возбудителей ОРВИ, встречающихся в человеческой популяции, включая SARS-CoV-2, и гриппа.

Цель. Целью исследования является изучение фармакокинетики препарата JTBC00301, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратами Эсперавир® (МНН: молнупиравир), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) и Арепливив® (МНН: фавипиравир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) с последующей проверкой гипотезы влияния монокомпонентов препарата на фармакокинетику друг друга.

Материалы и методы. В рамках открытого рандомизированного перекрестного трехпериодного клинического исследования I фазы по изучению препарата JTBC00301, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 + 400 мг (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) проводились клинический и аналитический этапы исследования, изучение фармакокинетики и статистический анализ результатов. В исследовании определялась концентрация основного метаболита молнупиравира β-D-N4-гидроксицитидина (ННС) и фавипиравира в плазме крови 42 здоровых добровольцев после приема дозы 400 + 400 мг исследуемого препарата JTBC00301 (1 таблетка), дозы 400 мг первого препарата сравнения Эсперавир® (2 капсулы по 200 мг) и дозы 400 мг второго препарата сравнения Арепливив® (2 таблетки по 200 мг). Расчет параметров описательной статистики проводился при помощи пакета Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Расчет фармакокинетических параметров, дисперсионный анализ, вычисление 90%-х доверительных интервалов и коэффициентов внутрииндивидуальной вариации проводились при помощи программного обеспечения R Project (версия 3.5.1, разработчики R Core Team, Австрия) с расширением «bear» (версия 2.8.3-2, разработчики Hsin-ya Lee и Yung-jin Lee, Тайвань).

Результаты и обсуждение. По полученным значениям концентраций ННС и фавипиравира были рассчитаны значения фармакокинетических параметров, построены усредненные фармакокинетические профили в линейных и полулогарифмических координатах, проведен дисперсионный анализ. 90%-е доверительные интервалы для отношения средних значений C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ ННС и фавипиравира находились в пределах 80,00–125,00 %, что позволило признать гипотезу об отсутствии влияния монокомпонентов препарата на фармакокинетику друг друга.

Заключение. Разработка лекарственного препарата на основе фиксированной комбинации «молнупиравир + фавипиравир» обладает большим потенциалом, так как может повысить профиль безопасности и улучшить переносимость терапии, а также способствовать увеличению эффективности противовирусной терапии. Полученные результаты определили возможность осуществить переход к последующим фазам клинических исследований препарата JTBC00301, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 + 400 мг (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия).

Ключевые слова: молнупиравир, фавипиравир, 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 участвовали в проведении аналитического этапа исследования. Н. С. Багаева, К. К. Карнакова проводили статистическую обработку данных и расчет фармакокинетических параметров. М. О. Попова, В. С. Щербакова, К. Я. Заславская, П. А. Белый, И. Е. Шохин отвечали за организационную часть исследования. Все вышеуказанные авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

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., Карнакова К. К., Багаева Н. С., Арчакова О. А., Попова М. О., Щербакова В. С., Заславская К. Я., Белый П. А., Шохин И. Е. Оценка взаимного влияния монокомпонентов комбинированного лекарственного препарата, содержащего молнупиравир и фавипиравир, на фармакокинетику в рамках фазы I клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):272–280. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1761>

Reciprocal Impact of Molnupiravir and Favipiravir Monocomponents of the Combination Drug on Each Other's Pharmacokinetics in a Phase I Clinical Trial

Timofey N. Komarov^{1,2}✉, Kseniia K. Karnakova¹, Natalia S. Bagaeva¹, Olga A. Archakova¹, Maria O. Popova¹, Victoria S. Shcherbakova³, 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 «ПРОМОМЭД РУС». 13/1, Prospekt Mira, Moscow, 129090, Russia

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

ORCID: Timofey N. Komarov – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>; Kseniia K. Karnakova – <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>;

Natalia S. Bagaeva – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>; Olga A. Archakova – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;

Maria O. Popova – <https://orcid.org/0009-0008-1688-1902>; 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>;

Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 19.01.2024

Revised: 26.02.2024

Published: 26.02.2024

Abstract

Introduction. COVID-19 (Coronavirus disease 2019) almost 4 years after the start of the pandemic is still a significant public health problem. SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) that causes COVID-19 continues to mutate and spread throughout the world. Molnupiravir and favipiravir have been shown to be efficacious against a variety of RNA viruses including the SARS-CoV-2. The Ministry of Health of the Russian Federation approved the use of these drugs as a treatment of COVID-19. The developed drug contains the combination of two antiviral agents with different mechanisms of suppressing viral RNA replication, which suggests efficacy against the vast majority of ARVI pathogens found in the human population including SARS-CoV-2 and influenza.

Aim. The aim of the pharmacokinetics study is comparison between JTBC00301 (INN: molnupiravir + favipiravir), film-coated tablets (LLC "PROMOMED RUS", Russia), Esperavir® (INN: molnupiravir), capsules (LLC "PROMOMED RUS", Russia) and Areplivir® (INN: favipiravir), film-coated tablets (LLC "PROMOMED RUS", Russia) to evaluate the impact of monocomponents on each other's pharmacokinetics.

Materials and methods. The clinical and analytical phases as well as pharmacokinetic analyses have been performed as a part of a phase I, randomized, open-label, 3-period crossover study of drug JTBC00301 (INN: molnupiravir + favipiravir), film-coated tablets, 400 + 400 mg (LLC "PROMOMED RUS", Russia). The plasma concentration of β-D-N4-hydroxycytidine (NHC), the active metabolite of molnupiravir and favipiravir were determined in 42 healthy volunteers after taking the test drug JTBC00301 (1 tablet of 400 + 400 mg), the reference drug Esperavir® (2 capsules of 200 mg) and the reference drug Areplivir® (2 tablets of 200 mg). The descriptive statistics were calculated using Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA). The pharmacokinetic parameters, analysis of variance (ANOVA), the intra-subject coefficient of variation (CV_{intra}) and 90 % confidence intervals (90 % CI) 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. Pharmacokinetic parameters of NHC and favipiravir were determined, averaged pharmacokinetic profiles in linear and log-linear scales were plotted, analysis of variance was carried out. The 90% CIs for geometric mean ratios of C_{max} and AUC_(0-t) for NHC and favipiravir were all within the acceptance range of 80–125 % which means there is no effect of monocomponents on each other's pharmacokinetics.

Conclusion. The development of the fixed-dose drug combination of molnupiravir and favipiravir has great potential as it may allow to increase the safety profile and improve the tolerability of therapy as well as increase the effectiveness of antiviral therapy. The results justified the study of the subsequent phases of clinical trials of JTBC00301 (INN: molnupiravir + favipiravir), film-coated tablets, 400 + 400 mg (LLC "PROMOMED RUS", Russia).

Keywords: molnupiravir, favipiravir, 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 participated in the clinical phase of the study. Natalia S. Bagaeva and Kseniia K. Karnakova carried out statistical processing of the obtained results. Maria O. Popova, Victoria S. Shcherbakova, Kira Ya. Zaslavskaya, Petr A. Bely and Igor E. Shohin 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 Victoria S. Shcherbakova, Kira Ya. Zaslavskaya and Petr A. Bely represent LLC "PROMOMED RUS".

For citation: Komarov T. N., Karnakova K. K., Bagaeva N. S., Archakova O. A., Popova M. O., Shcherbakova V. S., Zaslavskaya K. Ya., Bely P. A., Shohin I. E. Reciprocal impact of molnupiravir and favipiravir monocomponents of the combination drug on each other's pharmacokinetics in a phase I clinical trial. *Drug development & registration*. 2024;13(1):272–280. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1761>

ВВЕДЕНИЕ

Впервые заражение вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) из семейства *Coronaviridae* было зафиксировано в декабре 2019 года в Китае. Новое инфекционное заболевание, названное Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ)¹ коронавирусной инфекцией [Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)], быстро распространилось по всему миру и вызвало пандемию [1–6].

В мае 2023 года Генеральным директором ВОЗ было объявлено² о прекращении чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, вызванной COVID-19. Несмотря на это, коронавирусная инфекция, спустя почти 4 года после начала пандемии, по-прежнему остается важной глобальной проблемой здравоохранения. Вирус SARS-CoV-2 продолжает мутировать и распространяться во всех странах, что сохраняет потребность в препаратах для лечения коронавирусной инфекции [7–9].

В последнее время в силу расширения доступности средств для диагностики и лечения, а также формирования иммунитета населения против COVID-19 в результате вакцинации или перенесенной инфекции, наблюдается значительное снижение воздействия коронавирусной инфекции³. Несмотря на отчетливую тенденцию снижения смертности и уровня госпитализации, во всем мире продолжают регистрировать случаи летальных исходов от коронавирусной инфекции. Кроме того, значительное число переболевших коронавирусной инфекцией сталкиваются с последствиями после перенесенного заболевания, на протяжении многих месяцев испытывая проблемы со здоровьем [10]. Важно продолжать проводить исследования одобренных средств для лечения COVID-19, а также осуществлять разработку новых лекарственных препаратов, способствующих снижению интенсивности распространения вируса и имеющих перспективы широкого применения⁴ [9, 11].

Молнупиравир и фавипиравир – лекарственные средства с прямым противовирусным действием в отношении SARS-CoV-2 и других РНК содержащих вирусов [12–17]. Молнупиравир и фавипиравир рекомендованы Министерством здравоохранения Российской Федерации для включения в схемы лече-

ния COVID-19⁵. И молнупиравир, и фавипиравир обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме [18–21].

Разработанный препарат содержит комбинацию двух противовирусных средств с разными механизмами подавления репликации РНК вирусов, что позволяет предполагать эффективность в отношении преобладающего большинства возбудителей ОРВИ, встречающихся в человеческой популяции, включая SARS-CoV-2, и гриппа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический, аналитический этапы исследования, изучение фармакокинетических параметров проводились в рамках клинического исследования I фазы «Открытое рандомизированное перекрестное сравнительное исследование фармакокинетики, безопасности и переносимости лекарственного препарата JTBC00301 (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) с участием здоровых добровольцев» по изучению комбинированного лекарственного препарата JTBC00301, содержащего молнупиравир и фавипиравир, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 + 400 мг (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) (далее – JTBC00301). Данное исследование было одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации РКН №309 от 25.04.2022, протокол № MLF-022022⁶.

В исследовании определялась концентрация основного метаболита молнупиравира β-D-N4-гидроксидитидина (далее – ННХ) и фавипиравира в плазме крови добровольцев после приема натошак дозы 400 мг+400 мг (1 таблетка) исследуемого препарата JTBC00301, дозы 400 мг (2 капсулы по 200 мг) препарата сравнения Эсперавир® (МНН: молнупиравир), капсулы, 400 мг (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) (далее – Эсперавир®), или дозы 400 мг (2 таблетки по 200 мг) препарата сравнения Арепливир® (МНН: фавипиравир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) (далее – Арепливир®).

Клинический этап исследования

Выборка добровольцев состояла из 42 здоровых мужчин в возрасте от 18 до 45 лет, которые соответствовали критериям включения клинического

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 16.10.2023.

² Доклад Комитета по обзору ММСП для рассмотрения постоянных рекомендаций по COVID-19 (4 августа 2023). Доступно по: <https://www.who.int/ru/publications/m/item/report-of-the-review-committee-regarding-standing-recommendations-for-covid-19>. Ссылка активна на 16.10.2023.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)». Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf. Ссылка активна на 27.10.2023.

⁶ ГРЛС – Министерство здравоохранения Российской Федерации: Реестр разрешений на проведение клинических исследований 309. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=a480039d-7d34-4f8d-83fe-bf0c7bfc5d68&CIPermGUID=8b99d5fb-a60a-46b8-b5db-150478b658cc>. Ссылка активна на 27.10.2023.

исследования. Субъекты были рандомизированы в три группы по 14 человек.

Добровольцам на 13 часов устанавливался кубитальный гепаринизированный катетер. После снятия катетера отборы крови проводился путем венепункции. После установки катетера отбиралась нулевая проба крови (за 5–10 минут до приема лекарственного препарата). 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 после приема препарата. Отмывочный период между приемами изучаемых лекарственных препаратов составлял 7 дней.

Образцы крови отбирались в пробирки, содержащие антикоагулянт K_2EDTA , и центрифугировались при 3000 об/мин в течение 10 минут при температуре +4 °С. Полученная плазма разделялась для каждого определяемого вещества на аликвоту для анализа и аликвоту для повторных анализов в предварительно маркированные криопробирки, которые замораживались и хранились при температуре не выше –35 °С. Транспортировка образцов для анализа в аналитическую лабораторию осуществлялась при контролируемом температурном режиме не выше –35 °С.

Аналитический этап исследования

Подробное описание методики количественного определения исследуемых действующих веществ в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС и ее валидация приведены в статье [11].

Статистическая обработка данных и анализ фармакокинетики

Значений концентраций НС и фавипиравира в плазме крови человека во времени, полученные в ходе аналитического этапа исследования, характеризовались следующими фармакокинетическими параметрами:

- ✓ C_{max} – максимальная концентрация лекарственного вещества;
- ✓ t_{max} – время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества;
- ✓ $AUC_{(0-t)}$ – площадь под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ;
- ✓ $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под кривой «концентрация – 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 – время» с момента

приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t к значению площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности;

- ✓ $AUC_{(t-\infty)}$ – экстраполируемая площадь под кривой «концентрация – время».

После логарифмирования значений фармакокинетических параметров проводился дисперсионный анализ (analysis of variance, далее – ANOVA) при заданном уровне значимости $\alpha = 0,05$. Использовалась процедура общей линейной модели с фиксированными факторами, вносящими вклад в наблюдаемую вариацию данных: лекарственный препарат, последовательность приема лекарственных препаратов, доброволец, вложенный в фактор «последовательность приема лекарственных препаратов» (далее – доброволец * последовательность приема), период.

На основе результатов дисперсионного анализа вычислялись 90%-е доверительные интервалы, которые подвергались обратному преобразованию, и проводилась проверка гипотезы влияния монокомпонентов изучаемого лекарственного препарата на фармакокинетику друг друга.

Нулевая гипотеза состояла в том, что истинное отношение геометрического среднего исследуемого препарата JTBC00301 к геометрическому среднему препаратов сравнения Эсперавир®/Арепливир® для $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} менее 80,00 % или более 125,00 %, то есть монокомпоненты препарата оказывают влияние на фармакокинетику друг друга. Альтернативная гипотеза состояла в том, что истинное отношение геометрического среднего исследуемого препарата JTBC00301 к геометрическому среднему препарата сравнения Эсперавир®/Арепливир® находилось в интервале 80,00–125,00 % для фармакокинетических параметров $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} , то есть монокомпоненты препарата не оказывают влияние на фармакокинетику друг друга.

Расчет параметров описательной статистики проводился при помощи пакета Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Расчет фармакокинетических параметров, ANOVA 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 параметра t_{max} проводился с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок (непреобразованные данные, двусторонний тест) с помощью программы 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, заданный уровень значимости $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализ фармакокинетики были включены данные 42 добровольцев, принявших исследуемый препарат JTBC00301 (Т), препараты сравнения Эсперавир® (R1) и Арепливир® (R2) и завершивших исследование согласно Протоколу клинического исследования.

β-D-N4-гидроксцитидин (NHC)

Усредненные значения фармакокинетических параметров NHC после приема препаратов JTBC00301 и Эсперавир® приведены в таблице 1. Усредненные фармакокинетические профили в линейных и полулогарифмических координатах со стандартными отклонениями в каждой временной точке для NHC приведены на рисунках 1–2.

Таблица 1. Усредненные значения фармакокинетических параметров

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	β-D-N4-гидроксцитидин (NHC) β-D-N4-hydroxycytidine (NHC)	
	JTBC00301	Эсперавир® Esperavir®
C _{max} , нг/мл C _{max} , ng/mL	1830,99 (595,36) [42]	1677,30 (529,53) [42]
AUC _(0-t) , нг · ч/мл AUC _(0-t) , ng · h/mL	4531,77 (1288,30) [42]	4398,15 (1179,13) [42]
AUC _(0-∞) , нг · ч/мл AUC _(0-∞) , ng · h/mL	4708,33 (1284,50) [42]	4666,39 (1100,30) [40]
t _{max} , ч t _{max} , h	1,75 (0,75–3) [42]	1,5 (0,75–4) [42]
k _{el} , ч ⁻¹ k _{el} , h ⁻¹	0,607 (0,149) [42]	0,624 (0,153) [40]
t _{1/2} , ч t _{1/2} , h	1,26 (0,55) [42]	1,18 (0,33) [40]
AUC _(0-t) /AUC _(0-∞) , % AUC _(0-t) /AUC _(0-∞) , %	95,96 (2,87) [42]	96,09 (2,09) [40]
AUC _(t-∞) , % AUC _(t-∞) , %	4,04 (2,87) [42]	3,91 (2,08) [40]

Примечание. Для всех параметров кроме t_{max} приведены значения Mean (SD) [n], для t_{max} приведены значения Median (Min – Max) [n].

Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Median – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, n – количество субъектов для расчета фармакокинетического параметра.

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, n – number of subjects for pharmacokinetic parameter calculation.

Различия по фармакокинетическому параметру t_{max} между исследуемым препаратом JTBC00301 и препаратом сравнения Эсперавир® статистически не значимы (p = 0,37, U-критерий Манна – Уитни).

Результаты дисперсионного анализа значений фармакокинетических параметров NHC приведены в таблице 2. Полученные результаты позволили для фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_(0-t) принять нулевую гипотезу о том, что различия в средних

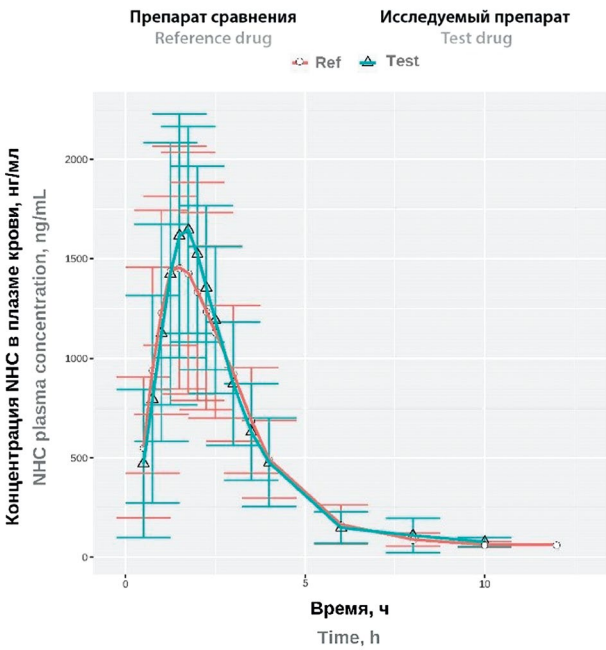


Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили NHC (в линейных координатах со стандартными отклонениями)

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

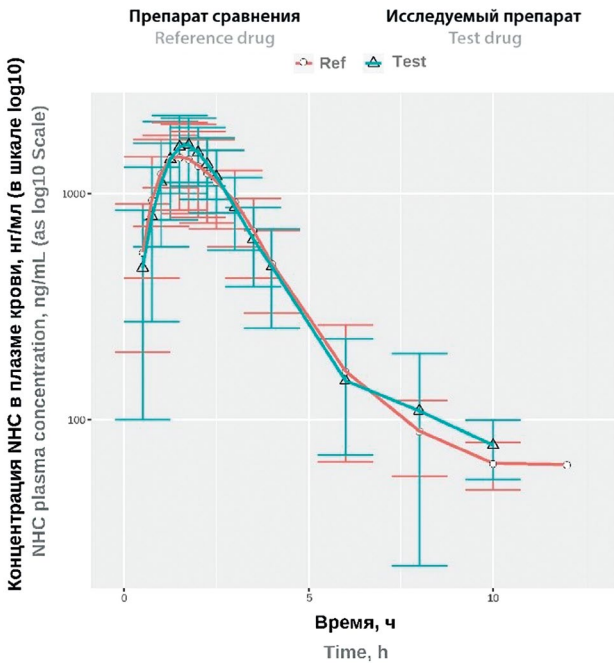


Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические профили NHC (в лог-линейных координатах со стандартными отклонениями)

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

значениях основных фармакокинетических параметров не вызваны различиями между сравниваемыми препаратами (кроме фактора «доброволец * последовательность приема»).

Таблица 2. Результаты дисперсионного анализа фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ ННС
[DF – число степеней свободы; SS – сумма квадратов отклонений; MS – средний квадрат отклонений]

Table 2. Analysis of variance results of NHC pharmacokinetic parameters C_{max} and $AUC_{(0-t)}$
[DF – Degrees of Freedom; SS – Sum of Squares; MS – Mean Squares]

Параметр Parameter	Источник вариации Source of variation	DF	SS	MS	F-статистика F-value	p-величина p-value	Значимость Significance
ln C_{max}	Последовательность приема лекарственных препаратов Sequence	1	0,045	0,045	0,343	0,56	Незначим Non-significant
	Период Period	1	0,123	0,123	1,940	0,17	Незначим Non-significant
	Лекарственный препарат Drug	1	0,254	0,254	3,991	0,05	Незначим Non-significant
	Доброволец * последовательность приема Subject * Sequence	40	7,954	0,199	3,125	<0,05	Значим Significant
	Остаточная дисперсия Residual	40	2,545	0,064			
ln $AUC_{(0-t)}$	Последовательность приема лекарственных препаратов Sequence	1	0,012	0,012	0,147	0,70	Незначим Non-significant
	Период Period	1	0,053	0,053	1,235	0,27	Незначим Non-significant
	Лекарственный препарат Drug	1	0,046	0,046	1,084	0,30	Незначим Non-significant
	Доброволец * последовательность приема Subject * Sequence	40	4,965	0,124	2,916	<0,05	Значим Significant
	Остаточная дисперсия Residual	40	1,703	0,043			

Примечание. Для фактора «Последовательность приема лекарственных препаратов» в качестве термина ошибки используется средний квадрат отклонений фактора «Доброволец * последовательность приема».

Note. For the factor "Sequence" Mean Square (MS) of "Subject * Sequence" factor is used as an error term.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариации (CV_{intra}) ННС, полученные в результате дисперсионного анализа, для фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ составили 25,63 и 20,85 %, соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах 80,00–125,00 %, что позволило сделать вывод о том, что монокомпоненты препарата не оказывают влияние на фармакокинетику ННС (таблица 5).

Фавипиравир

Усредненные значения фармакокинетических параметров фавипиравира после приема препаратов JTBC00301 и Арепливир® приведены в таблице 3. Усредненные фармакокинетические профили в линейных и полулогарифмических координатах со стандартными отклонениями для фавипиравира приведены на рисунках 3–4.

Различия по фармакокинетическому параметру t_{max} между исследуемым препаратом JTBC00301 и

препаратом сравнения Арепливир® статистически значимы ($p = 0,001$, U-критерий Манна – Уитни).

Результаты дисперсионного анализа значений фармакокинетических параметров фавипиравира приведены в таблице 4. Полученные результаты позволили для фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ принять нулевую гипотезу о том, что различия в средних значениях основных фармакокинетических параметров не вызваны различиями между сравниваемыми препаратами только для фактора «Период» для фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$, а также для фактора «Лекарственный препарат» – для фармакокинетического параметра $AUC_{(0-t)}$.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариации (CV_{intra}) фавипиравира для фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ составили 20,40 и 24,35 %, соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах 80,00–125,00 %, что позволило сделать вывод о том, что монокомпоненты препарата не оказывают влияние на фармакокинетику фавипиравира (таблица 5).

Таблица 3. Усредненные значения фармакокинетических параметров

Table 3. Summary data of pharmacokinetic parameters

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Фавипиравир Favipiravir	
	ЛТВС00301	Арепливир® Areplivir®
C_{max} нг/мл C_{max} ng/mL	9293,34 (2780,23) [42]	9938,70 (3013,34) [42]
$AUC_{(0-t)}$ нг·ч/мл $AUC_{(0-t)}$ ng·h/mL	31607,57 (20374,99) [42]	29812,25 (15162,05) [42]
$AUC_{(0-\infty)}$ нг·ч/мл $AUC_{(0-\infty)}$ ng·h/mL	34324,82 (23244,08) [42]	31386,51 (16222,25) [42]
t_{max} ч t_{max} h	1,13 (0,5 – 3,5) [42]	0,75 (0,5 – 2) [42]
k_{el} ч ⁻¹ k_{el} h ⁻¹	0,396 (0,150) [42]	0,398 (0,127) [42]
$t_{1/2}$ ч $t_{1/2}$ h	2,18 (1,33) [42]	1,93 (0,63) [42]
$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ % $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ %	93,75 (6,13) [42]	95,09 (1,82) [42]
$AUC_{(t-\infty)}$ % $AUC_{(t-\infty)}$ %	6,25 (6,13) [42]	4,92 (1,82) [42]

Примечание. Для всех параметров кроме t_{max} приведены значения Mean (SD) [n], для t_{max} приведены значения Median (Min – Max) [n].

Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Median – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, n – количество субъектов для расчета фармакокинетического параметра.

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, n – number of subjects for pharmacokinetic parameter calculation.

Таблица 5. Точечная оценка, 90 % доверительные интервалы фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ ННС и фавипиравира

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Точечная оценка, % Point estimate, %	L-90, %	U-90, %
β-D-N4-гидроксицитидин (ННС) β-D-N4-hydroxycytidine (NHC)			
C_{max}	112,37	101,85	123,98
$AUC_{(0-t)}$	105,10	96,98	113,90
Фавипиравир Favipiravir			
C_{max}	90,49	83,64	97,90
$AUC_{(0-t)}$	98,43	89,67	108,04

Таблица 4. Результаты дисперсионного анализа фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ фавипиравира [DF – число степеней свободы; SS – Сумма квадратов отклонений; MS – средний квадрат отклонений]

Table 4. Analysis of variance results of favipiravir pharmacokinetic parameters C_{max} and $AUC_{(0-t)}$ [DF – degrees of freedom; SS – Sum of Squares; MS – Mean Squares]

Параметр Parameter	Источник вариации Source of variation	DF	SS	MS	F-статистика F-value	p-величина p-value	Значимость Significance
ln C_{max}	Последовательность приема лекарственных препаратов Sequence	1	1,875	1,875	28,390	<0,05	Значим Significant
	Период Period	1	0,064	0,064	1,563	0,22	Незначим Non-significant
	Лекарственный препарат Drug	1	0,187	0,186	4,575	<0,05	Значим Significant
	Доброволец * последовательность приема Subject * Sequence	40	3,536	0,088	2,169	<0,05	Значим Significant
	Остаточная дисперсия Residual	40	1,630	0,041			
ln $AUC_{(0-t)}$	Последовательность приема лекарственных препаратов Sequence	1	4,297	4,297	22,630	<0,05	Значим Significant
	Период Period	1	0,178	0,178	3,115	0,09	Незначим Non-significant
	Лекарственный препарат Drug	1	0,005	0,005	0,082	0,78	Незначим Non-significant
	Доброволец * последовательность приема Subject * Sequence	40	13,104	0,328	5,734	<0,05	Значим Significant
	Остаточная дисперсия Residual	40	2,285	0,057			

Примечание. Для фактора «Последовательность приема лекарственных препаратов» в качестве термина ошибки используется средний квадрат отклонений фактора «Доброволец * последовательность приема»

Note. For the factor "Sequence" Mean Square (MS) of "Subject * Sequence" factor is used as an error term.

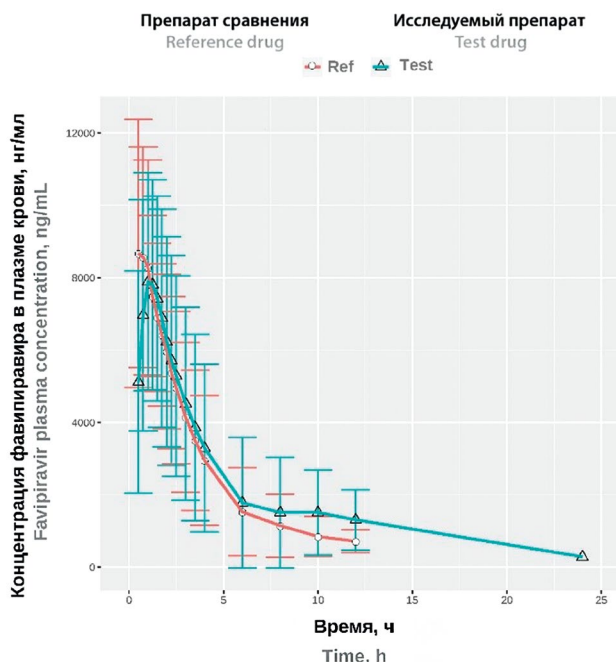


Рисунок 3. Усредненные фармакокинетические профили фавипиравира (в линейных координатах со стандартными отклонениями)

Figure 3. Average pharmacokinetic profiles of favipiravir (linear scale with standard deviations)

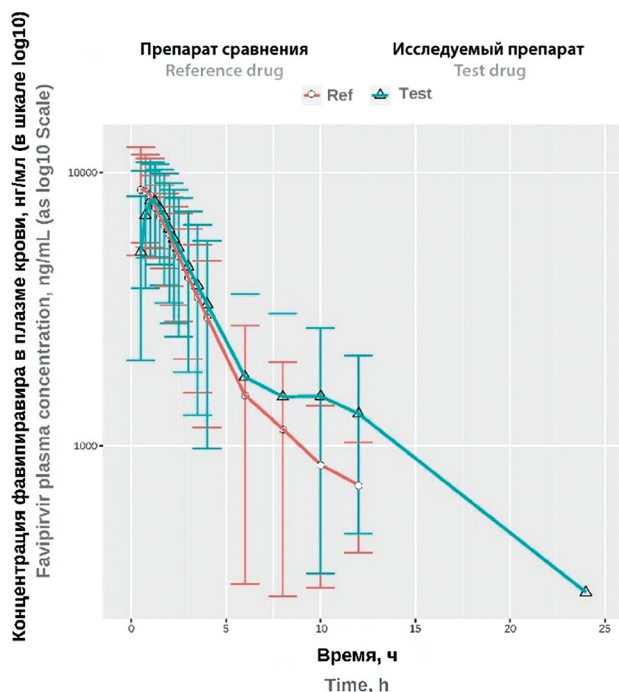


Рисунок 4. Усредненные фармакокинетические профили фавипиравира (в лог-линейных координатах со стандартными отклонениями)

Figure 4. Average pharmacokinetic profiles of favipiravir (log-linear scale with standard deviations)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным значениям фармакокинетических параметров были построены усредненные фармакокинетические профили, проведен дисперсионный анализ. Полученные доверительные интервалы для ННС и фавипиравира позволяют признать гипотезу об отсутствии влияния монокомпонентов препарата на фармакокинетику друг друга.

Разработка лекарственного препарата на основе фиксированной комбинации «молнупиравир + фавипиравир» обладает большим потенциалом, так как может повысить профиль безопасности и улучшить переносимость терапии, а также способствовать увеличению эффективности противовирусной терапии. Результаты исследования определили возможность осуществить переход к последующим фазам клинических исследований препарата JTBC00301, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 + 400 мг (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(3):181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
2. 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.
3. 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.
4. Cao Y., Cai K., Xiong L. Coronavirus disease 2019: A new severe acute respiratory syndrome from Wuhan in China. *Acta Virol*. 2020;64(2):245–250. DOI: 10.4149/av_2020_201.
5. Ciotti M., Ciccozzi M., Terrinoni A., Jiang W. C., Wang C. B., Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):365–388. DOI: 10.1080/10408363.2020.1783198.
6. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., Keam S., Te H., Megawati D., Hayati Z., Wagner A. L., Mudatsir M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(5):667–673. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
7. Singh R. S. P., Toussi S. S., Hackman F., Chan P. L., Rao R., Allen R., Van Eyck L., Pawlak S., Kadar E. P., Clark F., Shi H., Anderson A. S., Binks M., Menon S., Nucci G., Bergman A. Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2022;112(1):101–111. DOI: 10.1002/cpt.2603.
8. González-Vázquez L. D., Arenas M. Molecular Evolution of SARS-CoV-2 during the COVID-19 Pandemic. *Genes*. 2023;14(2):407. DOI: 10.3390/genes14020407.
9. Синявин А. Э., Руссу Л. И., Васина Д. В., Шидловская Е. В., Кузнецова Н. А., Гущин В. А., Гинцбург А. Л. Эффективность фавипиравира и молнупиравира против новых вариантов SARS-CoV-2 в системах *in vitro* и *in vivo*. *Вестник РГМУ*. 2022;6:112–117. DOI: 10.24075/vrgmu.2022.071.
10. Воробьева П. А., ред. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;7–8:3–96. DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.
11. 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-гидроксицитидина) и фавипиравира в плаз-

ме 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.

12. 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.
13. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M. M., Musungaie D. B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., Martín-Quirós 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.
14. 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.
15. 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.
16. Li P., Wang Y., Lavrijsen M., Lamers M. M., de Vries A. C., Rottier R. J., Bruno M. J., Peppelenbosch M. P., Haagmans B. L., Pan Q. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Research*. 2022;32:322–324. DOI: 10.1038/s41422-022-00618-w.
17. Komarov T., Karnakova P., Archakova O., Shchelgacheva D., Bagaeva N., Popova M., Karpova P., Zaslavskaya K., Bely P., Shohin I. Development and Validation of a High-Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS) Method for Quantification of Major Molnupiravir Metabolite (β-D-N4-hydroxycytidine) in Human Plasma. *Biomedicines*. 2023;11(9):2356. DOI: 10.3390/biomedicines11092356.
18. Sharaf Y. A., El Deeb S., Ibrahim A. E., Al-Harrasi A., Sayed R. A. Two Green Micellar HPLC and Mathematically Assisted UV Spectroscopic Methods for the Simultaneous Determination of Molnupiravir and Favipiravir as a Novel Combined COVID-19 Antiviral Regimen. *Molecules*. 2022;27(7):2330. DOI: 10.3390/molecules27072330.
19. 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.
20. Singh A. K., Singh A., Singh R., Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(6):102329. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102329.
21. Syed Y. Y. Molnupiravir: First Approval. *Drugs*. 2022;82(4):455–460. DOI: 10.1007/s40265-022-01684-5.
7. Singh R. S. P., Toussi S. S., Hackman F., Chan P. L., Rao R., Allen R., Van Eyck L., Pawlak S., Kadar E. P., Clark F., Shi H., Anderson A. S., Binks M., Menon S., Nucci G., Bergman A. Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2022;112(1):101–111. DOI: 10.1002/cpt.2603.
8. González-Vázquez L. D., Arenas M. Molecular Evolution of SARS-CoV-2 during the COVID-19 Pandemic. *Genes*. 2023;14(2):407. DOI: 10.3390/genes14020407.
9. Siniavin A. E., Russu L. I., Vasina D. V., Shidlovskaya E. V., Kuznetsova N. A., Gushchin V. A., Gintsburg A. L. Efficacy of favipiravir and molnupiravir against novel SARS-CoV-2 variants *in vitro* and *in vivo*. *Bulletin of RSMU*. 2022;6:112–117. (In Russ.) DOI: 10.24075/brsmu.2022.071.
10. Vorobyev P. A., editor. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. *Problems of standardization in healthcare*. 2021;7–8:3–96. (In Russ.) DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.
11. Komarov T. N., Karnakova P. K., Archakova O. A., Shchelgacheva D. S., Bagaeva N. S., Shohin I. E., Zaslavskaya K. Y., Bely P. A. 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.
12. 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.
13. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M. M., Musungaie D. B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., Martín-Quirós 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.
14. 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.
15. 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.
16. Li P., Wang Y., Lavrijsen M., Lamers M. M., de Vries A. C., Rottier R. J., Bruno M. J., Peppelenbosch M. P., Haagmans B. L., Pan Q. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Research*. 2022;32:322–324. DOI: 10.1038/s41422-022-00618-w.
17. Komarov T., Karnakova P., Archakova O., Shchelgacheva D., Bagaeva N., Popova M., Karpova P., Zaslavskaya K., Bely P., Shohin I. Development and Validation of a High-Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS) Method for Quantification of Major Molnupiravir Metabolite (β-D-N4-hydroxycytidine) in Human Plasma. *Biomedicines*. 2023;11(9):2356. DOI: 10.3390/biomedicines11092356.
18. Sharaf Y. A., El Deeb S., Ibrahim A. E., Al-Harrasi A., Sayed R. A. Two Green Micellar HPLC and Mathematically Assisted UV Spectroscopic Methods for the Simultaneous Determination of Molnupiravir and Favipiravir as a Novel Combined COVID-19 Antiviral Regimen. *Molecules*. 2022;27(7):2330. DOI: 10.3390/molecules27072330.
19. 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.
20. Singh A. K., Singh A., Singh R., Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(6):102329. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102329.
21. Syed Y. Y. Molnupiravir: First Approval. *Drugs*. 2022;82(4):455–460. DOI: 10.1007/s40265-022-01684-5.

REFERENCES

1. Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(3):181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
2. 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.
3. 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.
4. Cao Y., Cai K., Xiong L. Coronavirus disease 2019: A new severe acute respiratory syndrome from Wuhan in China. *Acta Virol*. 2020;64(2):245–250. DOI: 10.4149/av_2020_201.
5. Ciotti M., Ciccozzi M., Terrinoni A., Jiang W. C., Wang C. B., Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):365–388. DOI: 10.1080/10408363.2020.1783198.
6. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., Keam S., Te H., Megawati D., Hayati Z., Wagner A. L., Mudatsir M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(5):667–673. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
7. Singh R. S. P., Toussi S. S., Hackman F., Chan P. L., Rao R., Allen R., Van Eyck L., Pawlak S., Kadar E. P., Clark F., Shi H., Anderson A. S., Binks M., Menon S., Nucci G., Bergman A. Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2022;112(1):101–111. DOI: 10.1002/cpt.2603.
8. González-Vázquez L. D., Arenas M. Molecular Evolution of SARS-CoV-2 during the COVID-19 Pandemic. *Genes*. 2023;14(2):407. DOI: 10.3390/genes14020407.
9. Siniavin A. E., Russu L. I., Vasina D. V., Shidlovskaya E. V., Kuznetsova N. A., Gushchin V. A., Gintsburg A. L. Efficacy of favipiravir and molnupiravir against novel SARS-CoV-2 variants *in vitro* and *in vivo*. *Bulletin of RSMU*. 2022;6:112–117. (In Russ.) DOI: 10.24075/brsmu.2022.071.
10. Vorobyev P. A., editor. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. *Problems of standardization in healthcare*. 2021;7–8:3–96. (In Russ.) DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.
11. Komarov T. N., Karnakova P. K., Archakova O. A., Shchelgacheva D. S., Bagaeva N. S., Shohin I. E., Zaslavskaya K. Y., Bely P. A. 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.
12. 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.
13. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M. M., Musungaie D. B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., Martín-Quirós 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.
14. 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.
15. 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.
16. Li P., Wang Y., Lavrijsen M., Lamers M. M., de Vries A. C., Rottier R. J., Bruno M. J., Peppelenbosch M. P., Haagmans B. L., Pan Q. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Research*. 2022;32:322–324. DOI: 10.1038/s41422-022-00618-w.
17. Komarov T., Karnakova P., Archakova O., Shchelgacheva D., Bagaeva N., Popova M., Karpova P., Zaslavskaya K., Bely P., Shohin I. Development and Validation of a High-Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS) Method for Quantification of Major Molnupiravir Metabolite (β-D-N4-hydroxycytidine) in Human Plasma. *Biomedicines*. 2023;11(9):2356. DOI: 10.3390/biomedicines11092356.
18. Sharaf Y. A., El Deeb S., Ibrahim A. E., Al-Harrasi A., Sayed R. A. Two Green Micellar HPLC and Mathematically Assisted UV Spectroscopic Methods for the Simultaneous Determination of Molnupiravir and Favipiravir as a Novel Combined COVID-19 Antiviral Regimen. *Molecules*. 2022;27(7):2330. DOI: 10.3390/molecules27072330.
19. 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.
20. Singh A. K., Singh A., Singh R., Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(6):102329. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102329.
21. Syed Y. Y. Molnupiravir: First Approval. *Drugs*. 2022;82(4):455–460. DOI: 10.1007/s40265-022-01684-5.