

УДК 615.03:615.72



ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА МОЛНУПИРАВИРА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

В.Б. Василюк^{1,2}, А.Ю. Бородулева³, П.Д. Соболев³, А.Г. Никифорова³, В.Г. Мозговая⁴,
О.В. Филон⁴, А.В. Зинковская⁴, В.Г. Игнатъев⁴, М.Ю. Самсонов⁴, И.С. Козлова⁴, Е.К. Ханонина⁴

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» (ООО «НИЦ Эко-безопасность»),

196143, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Юрия Гагарина, д. 65

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Общество с ограниченной ответственностью «Экзактэ Лабс»,

117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2

⁴ Акционерное общество «Р-Фарм»,

123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

E-mail: khanonina@rpharm.ru

Получена 21.08.2022

После рецензирования 12.10.2022

Принята к печати 20.11.2022

Молнупиравир – один из препаратов этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19, который подтвердил свою клиническую эффективность в терапии пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением, в том числе с факторами риска развития тяжёлого течения.

Цель. Оценка биоэквивалентности воспроизведенного препарата молнупиравира АЛАРИО-ТЛ и оригинального препарата Лагеврио при однократном пероральном применении у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Данное исследование биоэквивалентности представляло собой открытое рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование. В каждом из двух периодов добровольцы принимали однократно исследуемый или референтный препарат молнупиравира в виде капсул в дозе 200 мг. Отмывочный период между приемами препаратов составил 3 сут. Для определения фармакокинетических параметров и биоэквивалентности оценивали концентрацию основного метаболита молнупиравира N-гидроксицитидина (ННС) в плазме крови добровольцев. Отбор образцов плазмы крови производили в интервале от точки 0 до 16 ч в каждом из периодов исследования. Биоэквивалентность оценивали, сравнивая 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношения средних геометрических значений $AUC_{(0-16)}$ и C_{max} исследуемого и референтного препаратов с установленными пределами эквивалентности, равными 80,00–125,00%.

Результаты. Всего в исследование было включено 28 здоровых добровольцев мужского пола. По результатам проведенного статистического анализа, 90% ДИ для отношения средних геометрических показателей $AUC_{(0-16)}$ и C_{max} после приема исследуемого и референтного препаратов составили 96,31% – 113,64% и 91,37% – 114,8%, соответственно. Данные интервалы укладываются в установленные пределы 80,00–125,00%, что подтверждает биоэквивалентность препаратов. При сравнении частоты регистрации отдельных нежелательных явлений не было выявлено достоверных различий после приема исследуемого и референтного препаратов.

Заключение. По результатам данного исследования можно заключить, что исследуемый и референтный препараты молнупиравира биоэквивалентны. Кроме того, полученные данные указывают на то, что препараты обладают сходными профилями безопасности.

Ключевые слова: COVID-19; молнупиравир; биоэквивалентность; фармакокинетика; N-гидроксицитидин

Список сокращений: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2; ННС –

Для цитирования: В.Б. Василюк, А.Ю. Бородулева, П.Д. Соболев, А.Г. Никифорова, В.Г. Мозговая, О.В. Филон, А.В. Зинковская, В.Г. Игнатъев, М.Ю. Самсонов, И.С. Козлова, Е.К. Ханонина. Исследование биоэквивалентности воспроизведенного препарата молнупиравира у здоровых добровольцев. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):562-572. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-562-572

© В.Б. Василюк, А.Ю. Бородулева, П.Д. Соболев, А.Г. Никифорова, В.Г. Мозговая, О.В. Филон, А.В. Зинковская, В.Г. Игнатъев, М.Ю. Самсонов, И.С. Козлова, Е.К. Ханонина, 2022

For citation: V.B. Vasilyuk, A.Yu. Boroduleva, P.D. Sobolev, A.G. Nikiforova, V.G. Mozgovaya, O.V. Filon, A.V. Zinkovskaya, V.G. Ignatiev, M.Yu. Samsonov, I.S. Kozlova, E.K. Khanonina. Bioequivalence study of generic molnupiravir in healthy volunteers. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6):562-572. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-562-572

N-гидроксицитидин; ДИ – доверительный интервал; AUC – площадь под кривой «концентрация–время»; AUC_{0-t}/AUC_{0-16} – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» от нуля до последнего отбора крови при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время», начиная с нулевого значения времени, экстраполированная до бесконечности; C_{max} – максимальная концентрация препарата в плазме крови; NHC-TP – N-гидроксицитидин трифосфат; T_{max} – время достижения максимальной концентрации; ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; GLP – надлежащая лабораторная практика; НЯ/СНЯ – нежелательное/серьезное нежелательное явление; ТСРП – тест сравнительной кинетики растворения; ИМТ – индекс массы тела.

BIOEQUIVALENCE STUDY OF GENERIC MOLNUPIRAVIR IN HEALTHY VOLUNTEERS

V.B. Vasilyuk^{1,2}, A.Yu. Boroduleva³, P.D. Sobolev³, A.G. Nikiforova³, V.G. Mozgovaya⁴,
O.V. Filon⁴, A.V. Zinkovskaya⁴, V.G. Ignatiev⁴, M.Yu. Samsonov⁴, I.S. Kozlova⁴, E.K. Khanonina⁴

¹ Limited Liability Company “Eco-Safety Scientific Research Center”,
65, Yuri Gagarin Ave., St. Petersburg, Russia, 196143

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
41, Kirochnaya Str., St. Petersburg, Russia, 191015

³ Limited Liability Company “Exacte Labs”,
Bldg 2, 20, Nauchny driveway, Moscow, Russia, 117246

⁴ Joint-Stock Company “R-Pharm”,
Bldg 1, 19, Berzarin Str., Moscow, Russia, 123154

E-mail: khanonina@rpharm.ru

Received 21 July 2022

After peer review 12 Oct 2022

Accepted 20 Nov 2022

Molnupiravir is one of the drugs for the etiotropic therapy of a new coronavirus infection COVID-19. It has confirmed its clinical efficacy in the treatment of patients with mild and moderate COVID-19, including those who are at high risk of progressing to severe disease.

The aim of the study was to evaluate bioequivalence of the generic drug molnupiravir ALARIO-TL and the original drug Lagevrio with a single oral administration in healthy volunteers.

Materials and methods. This bioequivalence study was an open, randomized, two-period crossover study. In each of the two periods, volunteers received a single dose of the test drug, or reference drug molnupiravir, in the form of capsules at the dose of 200 mg. The washout period between the doses was 3 days. To determine pharmacokinetic (PK) parameters and bioequivalence, the concentration of N-hydroxycytidine (NHC), the main molnupiravir metabolite in the blood plasma of volunteers was evaluated. The blood plasma sampling was carried out in the range from 0 to 16 hours in each of the study periods. Bioequivalence was assessed by comparing 90% confidence intervals (CIs) for the ratio of geometric means of $AUC_{(0-16)}$ and C_{max} of the test drug and reference drugs with the established equivalence limits of 80.00 – 125.00%.

Results. A total of 28 healthy male volunteers were included in the study. According to the results of the statistical analysis, after the administration of the test and reference drugs, the 90% CIs for the ratio of the geometric means of $AUC_{(0-16)}$ and C_{max} were 96.31% – 113.64% and 91.37% – 114.8%, respectively. These intervals fit within the established limits of 80.00–125.00%, which confirms the bioequivalence of the drugs. When comparing the frequency of the individual adverse events registration, no significant differences were found out after the administration of the test and reference drugs.

Conclusion. Based on the results of this study, it can be concluded that the test and reference drugs of molnupiravir are bioequivalent. In addition, the data obtained indicate that the drugs have similar safety profiles.

Keywords: COVID-19; molnupiravir; bioequivalence; pharmacokinetics; N-hydroxycytidine

Abbreviations. COVID-19 – a novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus; NHC, N-hydroxycytidine; CI – confidence interval; AUC – area under the concentration-time curve; AUC_{0-t}/AUC_{0-16} – area under the concentration-time pharmacokinetic curve from zero to the last blood withdrawal at which the drug concentration is equal to or higher than the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ – area under the concentration-time pharmacokinetic curve, starting from zero time, extrapolated to infinity; C_{max} – the maximum concentration of the drug in blood plasma; NHC-TP – N-hydroxycytidine triphosphate; T_{max} – time to reach the maximum concentration; HPLC-MS/MS – high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; GLP – Good Laboratory Practice; AE/SAE – undesirable/serious adverse event; CDKT – comparative dissolution kinetics test; BMI – body mass index.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) существенно увеличила нагрузку на системы здравоохранения по всему миру и потребовала решительных мер, в частности, активного поиска эффективных методов лечения [1–4]. В настоящий момент для лечения COVID-19 существует 3 основных направления терапии: этиотропная (противовирусная), патогенетическая и симптоматическая.

Молнупиравир относится к противовирусным препаратам, эффективным в отношении SARS-CoV-2. Он представляет собой пролекарство, которое по химической структуре является 5'-изобутиратным эфиром аналога рибонуклеозида N-гидроксицитидина (ННС). Попадая в кровоток, молнупиравир гидролизуется до ННС, который при проникновении в клетку превращается в фармакологически активный N-гидроксицитидин трифосфат (ННС-ТР). ННС-ТР, в свою очередь, встраивается в вирусную РНК с помощью РНК-полимераз вируса и генерирует ошибки в его генетическом коде. Ошибки генома, вызванные ННС-ТР, накапливаются, нарушая репликацию вируса. Таким образом, реализуется противовирусное действие молнупиравира [5–7].

В клинических исследованиях молнупиравир продемонстрировал эффективность в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и благоприятный профиль безопасности [8–12]. Рекомендованным режимом дозирования молнупиравира при COVID-19 является прием 800 мг 2 р/сут независимо от приема пищи в течение 5 дней.

В конце 2021 года молнупиравир был одобрен для применения у взрослых пациентов с COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения с факторами риска развития тяжёлого течения в различных странах, в т.ч. в США, странах Европы и Великобритании. Помимо этого, он внесен во Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», начиная с версии 14 от 27.12.2021 г.

Оригинальным препаратом молнупиравира является Лагеврио, который был зарегистрирован в России в 2022 г. ООО «МСД Фармасьютикалс» и представлен в форме капсул с дозировкой 200 мг. ООО «Технология лекарств» был разработан воспроизведенный препарат молнупиравира – АЛАРИО-ТЛ. Для подтверждения биоэквивалентности разработанного воспроизведенного и оригинального препаратов было проведено настоящее исследование биоэквивалентности.

ЦЕЛЬ. Оценка биоэквивалентности воспроизведенного препарата молнупиравира АЛАРИО-ТЛ и оригинального препарата Лагеврио при однократном пероральном применении у здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Оценка биоэквивалентности препаратов производилась в рамках 1-го этапа клинического исследования с комбинированным двухэтапным дизайном (№ CJ051025138). Первый этап данного исследования, то есть исследование биоэквивалентности, представлял собой рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование с однократным пероральным приемом исследуемого и референтного препаратов натощак в дозе 200 мг здоровыми добровольцами.

Дизайн исследования был разработан с учетом как российских рекомендаций по проведению исследований биоэквивалентности¹, так и международных руководств². Также при планировании дизайна были учтены рекомендации ВОЗ³ по проведению исследований биоэквивалентности препаратов на основе молнупиравира.

До начала исследования протокол № CJ051025138 был одобрен Минздравом России и Советом по этике при нем (разрешение № 294 от 20.04.2022 г.), а также локальным этическим комитетам исследовательского центра (протокол № 236 от 28.04.2022 г.). Исследование проводилось в полном соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации (ICH GCP) E6 (R2), правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра и другими применимыми законодательными актами Российской Федерации и Евразийского экономического союза.

Клинический этап исследования биоэквивалентности был проведен на базе центра ООО «НИЦ Эко-безопасность» в период с 28 апреля по 18 мая 2022 г.

Перед началом исследования был проведен тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) и сравнительное количественное определение с использованием тех же серий, которые в дальнейшем использовались в исследовании биоэквивалентности. ТСКР проводили с использованием прибора

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **, 2010. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

³ Рекомендациям ВОЗ по изучению препаратов, содержащих в качестве действующего вещества молнупиравир. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://extranet.who.int/pqwweb/sites/default/files/documents/BE_molnupiravir_Nov2021.pdf

типа «Лопастная мешалка» и приспособления для погружения в условиях вращения мешалки 75 об/мин, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и объеме среды – 900 мл. Для испытания использовали три среды растворения: буферный раствор pH 1,2; ацетатный буферный раствор pH 4,5; фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30, 45, 60 мин выполняли методом УФ-спектрофотометрии. В результате как для исследуемого, так и референтного препарата, во всех средах наблюдалось высвобождение более 85% действующего вещества в течение 15 мин, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки. Количественное определение показало, что содержание действующего вещества в препаратах отличается не более, чем на 5%, а профили высвобождения молнупиравира при ТСКР эквивалентны, что подтверждало корректность выбора серий исследуемого и референтного препаратов.

Исследуемая популяция

В общей сложности в данном исследовании был скринирован 31 здоровый доброволец, скрининг успешно прошли и рандомизированы 28 добровольцев (по 14 добровольцев в каждой группе). Рандомизация проводилась методом конвертов. К основным критериям включения относились: мужской пол; возраст 18–45 лет; индекс массы тела $18,5\text{--}30\text{ кг/м}^2$, верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. К участию в исследовании не допускались добровольцы с положительным тестом на SARS-CoV-2, отягощенным аллергологическим анамнезом, гиперчувствительностью к компонентам исследуемых препаратов, а также хроническими заболеваниями различных систем органов. К критериям досрочного исключения добровольцев из исследования относились: отзыв информированного согласия, возникновение нежелательных явлений (НЯ) или серьезных нежелательных явлений (СНЯ) у добровольцев, при которых дальнейшее участие в исследовании было нежелательным, смерть, прием запрещенной терапии, а также существенные нарушения требований протокола. Замена выбывших добровольцев не была предусмотрена.

Прием исследуемых препаратов

Исследуемым объектом (Т) в настоящем исследовании был воспроизведенный препарат молнупиравира – АЛАРИО-ТЛ (АО «Р-Фарм», Россия), в лекарственной форме капсулы, 200 мг. В качестве референтного препарата (R) использовался оригинальный препарат Лагеврио, капсулы, 200 мг (Patheon Pharma Services, Thermo Fisher Scientific Inc, США). Добровольцев рандомизировали в одну из групп с разной последовательностью

приема препаратов (TR или RT). Прием препаратов осуществлялся двукратно с интервалом 3 сут в дозе 200 мг (по 1 капсуле). Соответственно, в группе № 1 (TR) добровольцы в 1 периоде однократно принимали исследуемый препарат, а в периоде 2 – препарат сравнения; в группе № 2 (RT) – наоборот. Длительность отмывочного периода была выбрана с целью исключить возможное влияние приема молнупиравира в 1-м периоде исследования на фармакокинетические (ФК) параметры препарата во 2 периоде. Средний период полувыведения основного метаболита молнупиравира ННС составляет около 3,3 ч. Таким образом, для гарантированного снижения концентрации молнупиравира ниже порога количественного определения у добровольцев в начале 2-го периода исследования промежуток между приемами препаратов должен составлять, по крайней мере, 5 периодов полувыведения, то есть не менее 16,5 ч.

Препараты принимали утром натощак после воздержания от приема пищи не менее 10 ч, запивая 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры. Добровольцы должны были находиться в положении «сидя» в течение 4 ч после приема препарата (было допустимо вставать и ходить, не допускалось положение «лежа»). В случае, если в течение первых 4 ч после приема препарата в любом из периодов исследования у добровольца возникала рвота или диарея, он выбывал из исследования.

Отбор проб и пробоподготовка

Временные точки отбора биообразцов для оценки концентрации ННС в плазме были выбраны таким образом, чтобы получить наиболее полные данные для каждого фрагмента фармакокинетической кривой. С этой целью был предусмотрен частый отбор образцов вблизи T_{max} (~1 ч при приеме молнупиравира в дозе 200 мг), а также не менее 3–4 точек в течение терминальной фазы. Таким образом, отбор биообразцов производился в следующих точках: перед приемом исследуемого/референтного препарата и далее через 15, 30, 45, 60 мин, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 2 ч 45 мин., 3 ч., 3 ч 30 мин., 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч и 16 ч после приема препарата в каждом из 2-х периодов исследования (всего 21 точка отбора в периоде). Перенос сроков забора образцов крови для определения концентрации молнупиравира не допускался в первые 2 ч; допускался не более, чем на 5 мин в период с 3 до 16 ч.

Венозную кровь в объеме не менее 6 мл отбирали в специальные пробирки-вакутейнеры, содержащие антикоагулянт $\text{K}_2\text{ЭДТА}$. Плазму крови отделяли центрифугированием с ускорением 2000 g в течение 10 мин. Далее пробирки замораживали и хранили при температуре не выше -65°C . Промежуток времени между отбором крови, ее центрифугированием и замораживанием не превышал 30 мин.

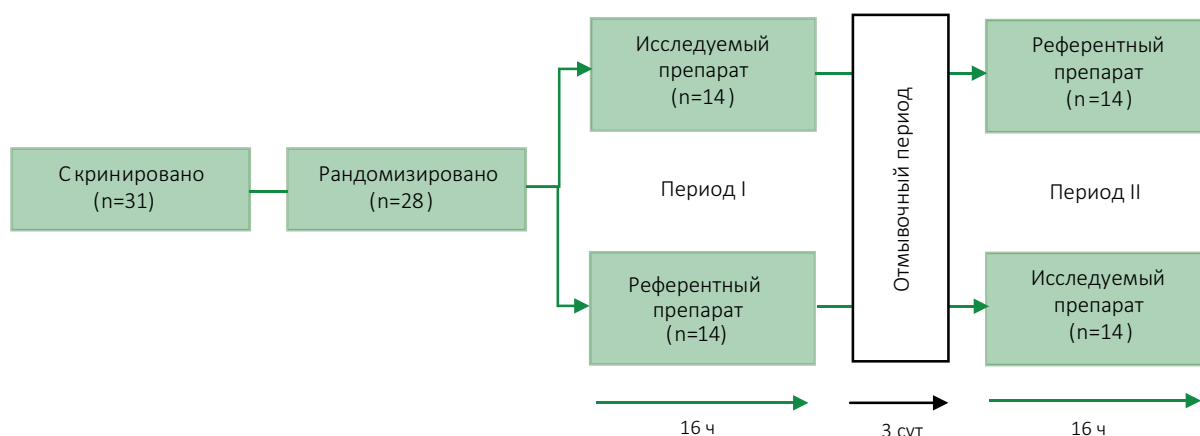


Рисунок 1 – Дизайн исследования биоэквивалентности

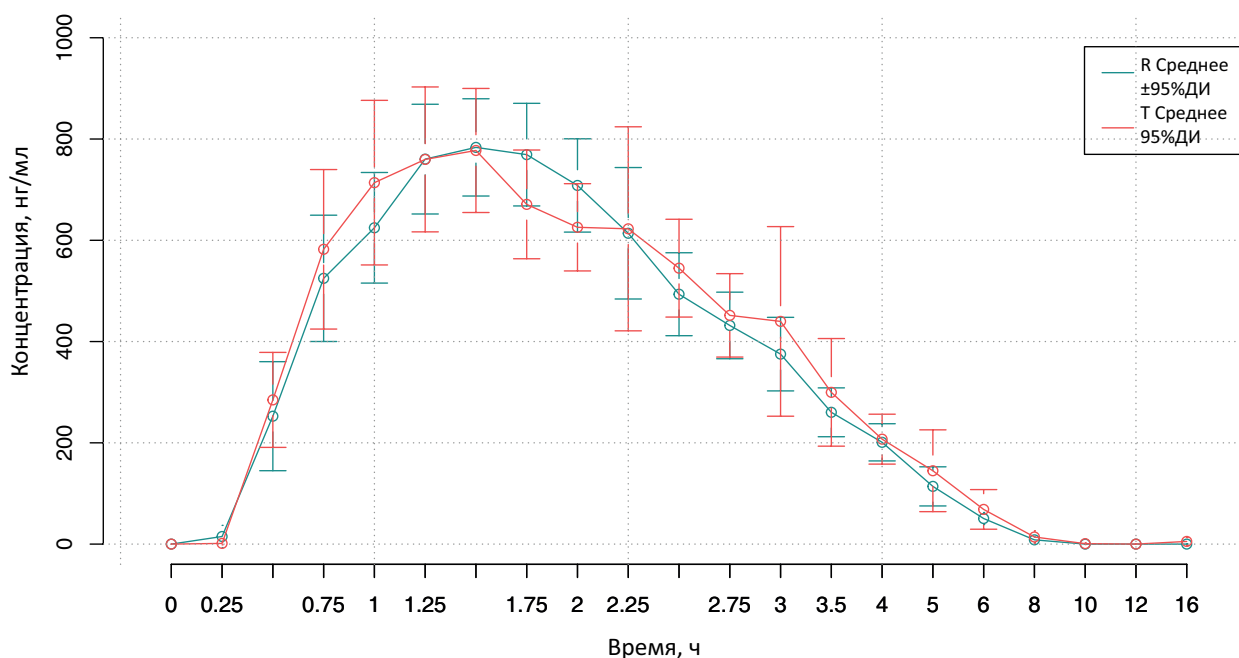


Рисунок 2 – Динамика концентраций метаболита ННС (среднее и 95% ДИ) после приема исследуемого и референтного препаратов (n = 28)

Примечание: R – референтный препарат, T – исследуемый препарат.

Таблица 1 – Полученные значения фармакокинетических параметров после приема исследуемого и референтного препаратов (n = 28)

ФК показатели	Исследуемый препарат (n = 28)	Референтный препарат (n = 28)
$AUC_{(0-16)'} (нг/мл)*ч$	2229,66 ($\pm 963,99$)	2083,21 ($\pm 656,45$)
C_{max}' нг/мл	1028,12 ($\pm 503,31$)	972,68 ($\pm 317,16$)
$AUC_{(0-\infty)'} (нг/мл)*ч$	2327,01 ($\pm 984,49$)	2154,71 ($\pm 673,22$)
T_{max}' ч	1,3 (0,8–2,5)	1,5 (0,8–2,3)
$T_{1/2}'$ ч	1,7 ($\pm 0,42$)	1,58 ($\pm 0,26$)

Примечание: n – число наблюдений; C_{max} – максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев; T_{max} – время достижения C_{max} ; $T_{1/2}$ – период полувыведения; $AUC_{(0-16)'}$ – суммарная площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени от 0 до 16 часов; $AUC_{(0-\infty)'}$ – площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до бесконечности.

Таблица 2 – Значения рассчитанных 90% ДИ для отношений средних геометрических значений фармакокинетических показателей ННС после приема исследуемого и референтного препаратов

Показатель	Соотношение средних геометрических T/R	Рассчитанные значения 90% ДИ	CV _{intra} ¹
AUC ₍₀₋₁₆₎	104,6%	96,31% – 113,64%	18,30%
C _{max}	102,4%	91,37% – 114,80%	25,44%

Примечание: ¹ – CV_{intra} – интраиндивидуальный коэффициент вариальности; ДИ – доверительные интервалы; Т – исследуемый препарат, R – референтный препарат.

Таблица 3 – Сводная таблица частоты НЯ после приема каждого из препаратов

Нежелательное явление	Исследуемый препарат (N = 28)	Референтный препарат (N = 28)	Значение p ¹
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы			
Повышение диастолического артериального давления	1 (3,6%)	0 (0,0%)	1,000
Лабораторные и инструментальные данные			
Повышение числа лейкоцитов	0 (0,0%)	1 (3,6%)	1,000
Снижение числа лимфоцитов	1 (3,6%)	0 (0,0%)	1,000
Увеличение числа лимфоцитов	1 (3,6%)	0 (0,0%)	1,000
Повышение уровня креатинфосфокиназы	1 (3,6%)	0 (0,0%)	1,000

Примечание: ¹ – критерий Мак-Немара с поправкой Эдвардса. Все НЯ, приведенные в таблице, относятся к 1 степени тяжести.

Аналитический метод

В качестве анализа в данном исследовании был выбран основной метаболит молнупиравира – ННС, поскольку молнупиравир подвергается гидролизу до ННС раньше, чем достигает системного кровотока, вследствие чего неизменный молнупиравир практически не определяется в крови.

Вся пробоподготовка проводилась в условиях охлаждения на ледяной бане, поскольку при комнатной температуре гидролиз молнупиравира ферментами плазмы продолжался после отбора проб. Извлечение ННС из плазмы крови осуществляли путем осаждения белков плазмы крови охлажденным метанолом, содержащим 0,1% муравьиной кислоты.

Определение концентрации ННС в плазме крови было проведено с использованием валидированной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Методика определения была разработана и валидирована в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP) и рекомендациям Приложения № 6 к «Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов» в рамках Евразийского экономического союза. Валидация была проведена по основным характеристикам методики: степень извлечения соединений из плазмы и матричный эффект; нижний предел количественного определения (НПКО); калибровочный диапазон; точность и прецизионность; селективность (специфичность); перенос пробы; стабильность соединений.

Анализ полученных образцов проводили на

высокоэффективном жидкостном хроматографе Infinity 1290 (Agilent) с масс-спектрометрическим детектором Triple Quad 5500+ (AB Sciex Pte. Ltd., Сингапур) с тройным квадруполом и ионизацией электроспреем. Хроматографическое разделение осуществляли на хроматографической колонке Phenomenex Kinetex EVO C18 (100A 50×2,1 мм, 2,6 мкм) в градиентном режиме элюирования при скорости потока 0,4 мл/мин. Объем вводимой пробы составил 2 мкл. В качестве подвижной фазы использовали смесь растворов ацетата аммония и метанола. В этих условиях время удерживания для N-гидроксицитидина составило 0,5 мин, внутреннего стандарта толбутамида – 1,8 мин. Общее время анализа составило 4 мин.

Для селективного и чувствительного детектирования исследуемых соединений были выбраны оптимальные условия ионизации в электроспрее и регистрации отрицательно заряженных ионов (MRM переходы для ННС составили 258,2/126,1, для толбутамида – 269,1/170,2).

Количественную обработку данных проводили в программе Analyst 1.7.2, (AB Sciex Pte. Ltd., Сингапур) методом внутреннего стандарта (раствор толбутамида в концентрации 1 мг/мл).

Концентрация анализа рассчитывалась из калибровочной зависимости отношения площади хроматографического пика анализа к площади пика внутреннего стандарта от номинальной концентрации анализа. Калибровочные кривые представляли собой линейные функции, линейный диапазон концентраций для ННС составил 20–5000 нг/мл.

Оценка безопасности

С целью анализа безопасности проводилась периодическая оценка физиологических (артериальное давление, частота пульса, температура тела), гематологических (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов) и биохимических (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, мочевиная кислота, глюкоза, билирубин общий, креатинин) показателей, анализа мочи, а также регистрация НЯ и СНЯ. Соответствующие лабораторные и инструментальные обследования производились на скрининге, а также на очных визитах в 1, 4 и 6 сут от начала исследования. Дополнительной точкой для мониторинга безопасности был выбран телефонный визит на 10 ± 1 сут. В качестве конечных точек для оценки безопасности были выбраны: частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ, частота случаев НЯ 3–5 степени по NCI CTCAE 5.0, а также частота случаев досрочного прекращения участия в исследовании, связанных с НЯ/СНЯ.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен при помощи программного пакета для статистического анализа R, версия 4.2.0. (R Foundation, Австрия).

Расчет размера выборки производился с учетом выбранного уровня статистической значимости α , равного 0,05, мощности – 0,8 (80%), а также интраиндивидуального коэффициента вариации для C_{\max} и AUC 22% молнупиравира – 0,22 (22%).

Анализ фармакокинетики и биоэквивалентности проводили в популяции всех добровольцев, у которых было пропущено не более 2 отборов образцов крови в каждом из периодов, и не более 2-х отборов подряд. Анализ безопасности проводили в популяции всех участников, получивших хотя бы одну дозу исследуемого или референтного препаратов.

На основании полученных значений концентраций НС в плазме крови добровольцев, в предусмотренные настоящим протоколом временные интервалы были рассчитаны основные фармакокинетические показатели: C_{\max} – максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев; T_{\max} – время достижения C_{\max} ; $AUC_{(0-t)}$ – суммарная площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до 16 часов; $T_{1/2}$ – период полувыведения; $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до бесконечности.

Все вышеперечисленные параметры были представлены с помощью среднего арифметического + стандартное отклонение (M+SD), за исключением T_{\max} , для которого использовали медиану, минимум и максимум.

Оценка биоэквивалентности препаратов

производилась путем сравнения границ доверительных интервалов (ДИ) для отношения геометрических средних показателей $AUC_{(0-16)}$ и C_{\max} после приема исследуемого и референтного препаратов с установленными границами эквивалентности, равными 80,00–125,00%. Для установления биоэквивалентности использовался дисперсионный анализ (ANOVA) логарифмически преобразованных показателей НС, необходимых для оценки биоэквивалентности (AUC и C_{\max}). На основе остаточной вариации дисперсионных моделей были рассчитаны коэффициенты вариации исследуемых показателей и построены соответствующие ДИ (в логарифмической шкале) для поиска различия между сравниваемыми лекарственными препаратами. Полученные ДИ подвергались обратному преобразованию, чтобы построить желаемые ДИ для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения.

Статистический анализ принимал во внимание источники варибельности, способные повлиять на изучаемую переменную. В моделях дисперсионного анализа использовались фиксированные факторы: последовательность применения препаратов, субъект исследования, вложенный в последовательность, период и лекарственный препарат. Дисперсионный анализ применялся для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую варибельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации использовалась при расчёте 90%-ного доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего фармакокинетического показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяция

Всего в исследование было включено 28 добровольцев мужского пола. Все рандомизированные добровольцы были представителями европеоидной расы. Рост и масса тела участников исследования находились в пределах нормальных значений по индексу массы тела (ИМТ). Средний возраст составил $26,46 (\pm 4,74)$ лет, масса тела – $77,55 (\pm 9,20)$ кг, а ИМТ – $23,71 (\pm 2,07)$ кг/м². Все добровольцы завершили исследование согласно протоколу, в связи с чем были включены в популяцию для оценки фармакокинетики и биоэквивалентности.

Оценка фармакокинетики и биоэквивалентности

По результатам анализа концентрации НС в плазме крови добровольцев были рассчитаны основные параметры фармакокинетики молнупиравира, представленные в таблице 1.

Значения показателей представлены в виде среднего арифметического (стандартное

отклонение), кроме T_{max} , который представлен в виде медианы (минимум – максимум).

Фармакокинетические параметры молнупиравира после приема исследуемого и референтного препаратов были схожи между собой. Так максимальная концентрация C_{max} НСC после приема исследуемого препарата составила $1028,12 \pm 503,31$ нг/мл, в то время как после приема референтного препарата этот показатель был равен в среднем $972,68 \pm 317,16$ нг/мл. Площадь под кривой, оцененная за период до 16 ч после приема лекарственного препарата $AUC_{(0-16)}$ была равна $2229,66 \pm 963,99$ нг*ч/мл после приема исследуемого препарата и $2083,21 \pm 656,45$ нг*ч/мл после приема референтного препарата.

На рисунке 2 представлен график изменения концентраций НСC после приема исследуемого и референтного препаратов.

После расчета ФК показателей была проведена статистическая оценка биоэквивалентности. Поскольку результаты расчетов показали, что $AUC_{(0-16)}$ составляла более 80% от значения $AUC_{(0-\infty)}$, для установления биоэквивалентности использовались значения $AUC_{(0-16)}$.

По результатам проведенного статистического анализа, 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-16)}$ исследуемого и референтного препаратов составили 96,31% – 113,64% по НСC. Для соотношения средних геометрических C_{max} исследуемых препаратов 90% ДИ составил 91,37% – 114,8%. Полученные интервалы соответствуют установленному пределу эквивалентности для $AUC_{(0-16)}$ и C_{max} – 80,00–125,00%, что свидетельствует о биоэквивалентности исследуемых препаратов (табл. 2). Результаты ANOVA показали, что такие источники вариации, как различия между лекарственными препаратами, между субъектами (межиндивидуальные различия), а также последовательность приема и периоды исследования не оказывали значимого влияния на оцениваемые переменные.

Безопасность

На протяжении всего исследования как исследуемый, так и референтный препараты хорошо переносились добровольцами. Показатели гематологического и биохимического анализа крови, а также анализа мочи и физиологических показателей у большинства добровольцев оставались в норме в течение всего исследования. Любые отклонения от нормы лабораторных и инструментальных показателей регистрировали в качестве НЯ. Всего в исследовании было зарегистрировано 5 НЯ: повышение диастолического артериального давления, повышение числа лейкоцитов, снижение или увеличение числа лимфоцитов, повышение уровня креатинфосфокиназы. Зарегистрированные отклонения имели случайный разнонаправленный

характер. Все НЯ имели 1 степень тяжести по СТСАЕ 5.0. Перечень НЯ представлен в таблице 3.

По заключению исследователей все зарегистрированные НЯ были не связаны с исследуемыми препаратами, т.е. степень связи расценена как «сомнительная».

При сравнении частоты регистрации отдельных НЯ не было выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) после приема исследуемого препарата и референтного препаратов, на основании чего можно сделать вывод о схожей переносимости препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Молнупиравир по своей структуре является низкомолекулярным рибонуклеозидным пролекарством, которое гидролизуеться в крови до N-гидроксицитидина. Молнупиравир обладает противовирусной активностью в отношении различных вариантов SARS-CoV-2 [13–15] и других РНК-содержащих вирусов, таких как вирус гриппа, вирус Эбола и респираторно-синцитиальный вирус [16–20]. В ходе доклинической разработки в испытаниях *in vitro* и *in vivo* молнупиравир показал высокую эффективность против SARS-CoV-2, а также низкую токсичность в отношении животных [21, 22]. В клинических исследованиях, проведенных для оригинального препарата, молнупиравир продемонстрировал эффективность в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 легкого и среднетяжелого течения [11, 12, 23, 24]. В наиболее масштабном исследовании 3-й фазы MOVE-OUT (NCT04575597), в которое было включено 1433 пациента, было установлено, что молнупиравир в дозе 800 мг 2 р/сут в течение 5 дней достоверно снижал риск госпитализации или смерти по сравнению с плацебо [12]. В популяции mITT, представленной рандомизированными пациентами, которые приняли по крайней мере одну дозу молнупиравира или плацебо и не были госпитализированы до начала терапии, частота госпитализации или смерти составила 6,8% (48 из 709 пациентов) в группе молнупиравира и 9,7% (68 из 699 пациентов) в группе плацебо. Разница между группами составила 3% [95% ДИ –5,9; –0,1]. Кроме того, препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Доля пациентов, у которых было зарегистрировано хотя бы одно НЯ, была сходной в обеих группах (30,4% в группе молнупиравира и 33,0% в группе плацебо). Учитывая широкое распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19, выход на рынок биоэквивалентного воспроизведенного препарата молнупиравира позволит повысить доступность эффективного и безопасного лечения данного заболевания.

В результате проведенного исследования биоэквивалентности было установлено, что

ФК параметры воспроизведенного препарата молнупиравира сопоставимы с параметрами референтного (оригинального) препарата. Кроме того, ФК параметры исследуемого препарата оказались сопоставимы с данными, полученными в результате исследования 1-х фазы оригинального препарата Лагеврио. Так среднее геометрическое C_{max} , полученное в исследовании EIDD-2801-1001-UK [25] оригинального препарата при однократном приеме 200 мг составило 926 нг/мл, при этом среднее геометрическое этого показателя для исследуемого препарата в данном исследовании биоэквивалентности составило 950 нг/мл. Аналогичные тенденции прослеживаются и по показателю $AUC_{0-\infty}$: значение среднего геометрического показателя в исследовании оригинального препарата составило 1830 нг*ч/мл, а исследуемого препарата в данном исследовании биоэквивалентности – 2189 нг*ч/мл.

После расчета ФК показателей исследуемого и референтного препаратов в данном исследовании было проведено статистическое определение биоэквивалентности, по результатам которого было установлено, что полученные 90% ДИ полностью укладываются в требуемый диапазон 80,00–125,00% для $AUC_{(0-16)}$ и C_{max} , который был установлен в соответствии с протоколом и «Правилами проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» в рамках Евразийского Экономического Союза, утвержденными Решением Совета Евразийской Экономической Комиссии № 85 от 03.11.2016 г., а также международным

руководством по биоэквивалентности Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА).

Спектр зарегистрированных НЯ соответствовал профилю безопасности оригинального препарата молнупиравира. Частота регистрации НЯ не имела различий после приема исследуемого и референтного препаратов. Таким образом, можно заключить, что в рамках проведенного клинического исследования исследуемый и референтный препараты продемонстрировали аналогичные характеристики безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения данного исследования биоэквивалентности были получены результаты, полностью соответствующие всем критериям для лекарственных препаратов, установленным в общепризнанных международных руководствах. Таким образом, можно заключить, что исследуемый и референтный препараты молнупиравира являются биоэквивалентными. Также по результатам исследования можно сделать вывод о том, что препараты обладают сходными профилями безопасности.

На основании результатов проведенного исследования биоэквивалентности и безопасности в июле 2022 г. лекарственный препарат АЛАРИО-ТЛ был зарегистрирован в Российской Федерации по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций⁴.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование выполнено при финансировании группы компаний АО «Р-Фарм».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Клиническое исследование было организовано спонсором АО «Р-Фарм». Авторы статьи: В.Г. Мозговая, О.В. Филон, А.В. Зинковская, В.Г. Игнатьев, М.Ю. Самсонов, И.С. Козлова, Е.К. Ханонина являются сотрудниками компании АО «Р-Фарм».

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Б. Василюк – проведение исследования; А.Ю. Бородулаева, П.В. Соболев, А.Г. Никифорова – разработка, валидация аналитической части, анализ биообразцов; В.Г. Мозговая, О.В. Филон – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста; И.С. Козлова, Е.К. Ханонина – анализ результатов, написание и редактирование текста публикации; А.В. Петкова – статистическая обработка результатов исследования; В.Г. Игнатьев, М.Ю. Самсонов – постановка цели, разработка дизайна исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P. 1054–1062. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Erratum in: Lancet. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – Art. ID: 1038. Erratum in: Lancet. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – Art. ID: 1038.
2. Walsh K.A., Spillane S., Comber L., Cardwell K., Harrington P., Connell J., Teljeur C., Broderick N., de Gascun C.F., Smith S.M., Ryan M., O'Neill M. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2 // J. Infect. – 2020. – Vol. 81, No. 6. – P. 847–856. DOI:10.1016/j.jinf.2020.10.009

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. АЛАРИО-ТЛ. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad6c6196-0400-4d82-a656-56178a7c6e85

3. Ng T.I., Correia I., Seagal J., DeGoeij D.A., Schrimpf M.R., Hardee D.J., Noey E.L., Kati W.M. Antiviral Drug Discovery for the Treatment of COVID-19 Infections. // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, No. 5. – Art. ID: 961. DOI:10.3390/v14050961
4. Rahmah L., Abarikwu S.O., Arero A.G., Essouma M., Jibril A.T., Fal A., Flisiak R., Makuku R., Marquez L., Mohamed K., Ndow L., Zarębska-Michaluk D., Rezaei N., Rzymiski P. Oral antiviral treatments for COVID-19: opportunities and challenges. *Pharmacol Rep*. 2022 Dec;74(6):1255–1278. DOI:10.1007/s43440-022-00388-7
5. Singh A.K., Singh A., Singh R., Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2021. – Vol. 15, No. 6. – Art. ID: 102329. DOI:10.1016/j.dsx.2021.102329
6. Kabinger F., Stiller C., Schmitzová J., Dienemann C., Kovic G., Hillen H.S., Höbartner C., Cramer P. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 28, No. 9. – P. 740–746. DOI:10.1038/s41594-021-00651-0
7. 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 // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 855496. DOI:10.3389/fimmu.2022.855496
8. Johnson M.G., Puenpatom A., Moncada P.A., Burgess L., Duke E.R., Ohmagari N., Wolf T., Bassetti M., Bhagani S., Ghosh J., Zhang Y., Wan H., Williams-Diaz A., Brown M.L., Paschke A., De Anda C. Effect of Molnupiravir on Biomarkers, Respiratory Interventions, and Medical Services in COVID-19: A Randomized, Placebo-Controlled Trial // *Ann. Intern. Med.* – 2022. – Vol. 175, No. 8. – P. 1126–1134. DOI:10.7326/M22-0729
9. Amani B., Zareei S., Amani B. Rapid review and meta-analysis of adverse events associated with molnupiravir in patients with COVID-19 // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 88, No. 10. – P. 4403–4411. DOI: 10.1111/bcp.15449
10. Fischer W.A. (2nd), Eron J.J. Jr., Holman W., Cohen M.S., Fang L., Szewczyk L.J., Sheahan T.P., Baric R., Mollan K.R., Wolfe C.R., Duke E.R., Azizad M.M., Borroto-Esoda K., Wohl D.A., Coombs R.W., James Loftis A., Alabanza P., Lipansky F., Painter W.P. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus // *Sci. Transl. Med.* – 2022. – Vol. 14, No. 628. – Art. ID: eabl7430. DOI:10.1126/scitranslmed.abl7430
11. Caraco Y., Crofoot G.E., Moncada P.A., Galustyan A.N., Musungaie D.B., Payne B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Brown M.L., Williams-Diaz A., Gao W., Strizki J.M., Grobler J., Du J., Assaid C.A., Paschke A., Butterson J.R., Johnson M.G., de Anda C. Phase 2/3 trial of molnupiravir for treatment of Covid-19 in non-hospitalized adults // *NEJM Evidence*. – 2022. – Vol. 1, No. 2. DOI:10.1056/EVIDo2100043
12. 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., Butterson J.R., Johnson M.G., De Anda C. – Vol. MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No. 6. – P. 509–520. DOI:10.1056/NEJMoa2116044
13. Abdelnabi R., Foo C.S., De Jonghe S., Maes P., Weynand B., Neyts J. Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model // *J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 224, No. 5. – P. 749–753. DOI:10.1093/infdis/jiab361
14. Sheahan T.P., Sims A.C., Zhou S., Graham R.L., Pruijssers A.J., Agostini M.L., Leist S.R., Schäfer A., Dinnon K.H. (3rd), Stevens L.J., Chappell J.D., Lu X., Hughes T.M., George A.S., Hill C.S., Montgomery S.A., Brown A.J., Bluemling G.R., Natchus M.G., Saindane M., Kolykhalov A.A., Painter G., Harcourt J., Tamin A., Thornburg N.J., Swanstrom R., Denison M.R., Baric R.S. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice // *Sci. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 12, No. 541. – Art. ID: eabb5883. DOI:10.1126/scitranslmed.abb5883
15. Cox R.M., Wolf J.D., Plemper R.K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets // *Nat. Microbiol.* – 2021. – Vol. 6, No. 1. – P. 11–18. DOI:10.1038/s41564-020-00835-2
16. Wang Y., Li P., Solanki K., Li Y., Ma Z., Peppelenbosch M.P., Baig M.S., Pan Q. Viral polymerase binding and broad-spectrum antiviral activity of molnupiravir against human seasonal coronaviruses // *Virology*. – 2021. – Vol. 564. – P. 33–38. DOI:10.1016/j.virol.2021.09.009
17. Agostini M.L., Pruijssers A.J., Chappell J.D., Gribble J., Lu X., Andres E.L., Bluemling G.R., Lockwood M.A., Sheahan T.P., Sims A.C., Natchus M.G., Saindane M., Kolykhalov A.A., Painter G.R., Baric R.S., Denison M.R. Small-Molecule Antiviral β -d-N⁴-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance // *J. Virol.* – 2019. – Vol. 93, No. 24. – Art. ID: e01348–19. DOI: 10.1128/JVI.01348-19
18. Pagliano P., Sellitto C., Ascione T., Scarpati G., Folliero V., Piazza O., Franci G., Filippelli A., Conti V. The preclinical discovery and development of molnupiravir for the treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2022. – Vol. 17, No. 12. – P. 1299–1311. DOI:10.1080/17460441.2022.2153828
19. Yoon J.J., Toots M., Lee S., Lee M.E., Ludeke B., Luczo J.M., Ganti K., Cox R.M., Sticher Z.M., Edpuganti V., Mitchell D.G., Lockwood M.A., Kolykhalov A.A., Greninger A.L., Moore M.L., Painter G.R., Lowen A.C., Tompkins S.M., Fearn R., Natchus M.G., Plemper R.K. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62, No. 8. – Art. ID: e00766–18. DOI:10.1128/AAC.00766-18
20. Toots M., Yoon J.J., Hart M., Natchus M.G., Painter G.R., Plemper R.K. Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model // *Transl. Res.* 2020. – Vol. 218. – P. 16–28. DOI:10.1016/j.trsl.2019.12.002
21. Wahl A., Gralinski L.E., Johnson C.E., Yao W., Kovarova M., Dinnon K.H. (3rd), Liu H., Madden V.J., Krzystek H.M., De C., White K.K., Gully K., Schäfer A., Zaman T., Leist S.R., Grant P.O., Bluemling G.R., Kolykhalov A.A., Natchus M.G., Askin F.B., Painter G., Browne E.P., Jones C.D., Pickles R.J., Baric R.S., Garcia J.V. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801 // *Nature*. – 2021. – Vol. 591, No. 7850. – P. 451–457. DOI:10.1038/s41586-021-03312-w

22. Mali K.R., Eerike M., Raj G.M., Bisoi D., Priyadarshini R., Ravi G., Chaliserry L.F., Janti S.S. Efficacy and safety of Molnupiravir in COVID-19 patients: a systematic review // *Ir. J. Med. Sci.* – 2022. – P. 1–14. DOI:10.1007/s11845-022-03139-y
23. Wen W., Chen C., Tang J., Wang C., Zhou M., Cheng Y., Zhou X., Wu Q., Zhang X., Feng Z., Wang M., Mao Q. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis // *Ann Med.* – 2022. – Vol. 54, No. 1. – P. 516–523. DOI:10.1080/07853890.2022.2034936
24. Wong C.K.H., Au I.C.H., Lau K.T.K., Lau E.H.Y., Cowling B.J., Leung G.M. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study // *Lancet.* – 2022. – Vol. 400, No. 10359. – P. 1213–1222. DOI:10.1016/S0140-6736, No. 22)01586-0
25. Painter W.P., Holman W., Bush J.A., Almazedi F., Malik H., Erout N.C.J.E., Morin M.J., Szewczyk L.J., Painter G.R. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, No. 5. – Art. ID: e02428–20. DOI:10.1128/AAC.02428-20

АВТОРЫ

Васильюк Василий Богданович – доктор медицинских наук, управляющий ООО «НИЦ Экобезопасность»; профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2503-4402. E-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

Бородулева Анна Юрьевна – старший химик-аналитик ООО «Экзактэ Лабс». ORCID ID: 0000-0003-1074-5551. E-mail: anna.boroduleva@exactelabs.com

Соболев Павел Дмитриевич – заведующий лабораторией биоаналитики ООО «Экзактэ Лабс». ORCID ID: 0000-0003-3634-596X. E-mail: pavel.sobolev@exactelabs.com

Никифорова Айыына Григорьевна – руководитель отдела биоаналитики ООО «Экзактэ Лабс». ORCID ID: 0000-0002-5719-0787. E-mail: aiyyuna.nikiforova@exactelabs.com

Мозговая Валентина Геннадьевна – научный советник АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0002-8934-8884. E-mail: mozgovay@rpharm.ru

Филон Ольга Владимировна – директор департамента АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0002-8735-7429. E-mail: ov.filon@rpharm.ru

Зинковская Анна Васильевна – руководитель группы биостатистики департамента доклинической и клинической разработки АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0002-7028-0496. E-mail: zinkovskaya@rpharm.ru

Игнатъев Василий Геннадьевич – кандидат медицинских наук, генеральный директор АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0003-2818-6583. E-mail: info@rpharm.ru

Самсонов Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент, медицинский директор АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0003-2685-1623. E-mail: samsonov@rpharm.ru

Козлова Ирина Сергеевна – медицинский писатель АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0002-2536-296X. E-mail: is.kozlova@rpharm.ru

Ханонина Елизавета Константиновна – младший специалист АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0001-5848-0869. E-mail: khanonina@rpharm.ru