

УДК 615.03:615.72



Исследование биоэквивалентности воспроизведенного препарата нирматрелвира у здоровых добровольцев

Р.А. Осешнюк¹, А.Г. Никифорова², А.Ю. Бородулева², П.Д. Соболев², С.А. Лесничук³,
Б.Б. Гаряев³, А.А. Абрамова⁴, В.Г. Мозговая⁵, О.В. Филон⁵, А.В. Зинковская⁵,
А.Н. Долгорукова⁵, Е.К. Ханонина^{3,5}, В.Г. Игнатъев⁵, М.Ю. Самсонов⁵

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», 196143, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 65

² Общество с ограниченной ответственностью «Экзактэ Лабс», 117246, Россия, г. Москва, Научный пр-д, 20, стр. 2

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 125009, Россия, г. Москва, Брюсов пер., д. 21

⁵ Акционерное общество «Р-Фарм», 123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

E-mail: khanonina@rpharm.ru

Получена 05.02.2023

После рецензирования 28.02.2023

Принята к печати 05.03.2023

Нирматрелвир представляет собой противовирусный препарат, который в сочетании с ритонавиром является эффективным средством для этиотропной терапии пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

Цель. Оценить биоэквивалентность воспроизведенного препарата нирматрелвира Арпаксел в сочетании с ритонавиром и оригинального препарата Паксловид, представляющего собой комбинацию нирматрелвир/ритонавир, при однократном применении здоровыми добровольцами.

Материалы и методы. Данное исследование представляло собой открытое рандомизированное простое перекрестное исследование биоэквивалентности. Оно включало 2 периода, в каждом из которых добровольцы получали либо исследуемый препарат (нирматрелвир в дозе 300 мг) в комбинации с ритонавиром (100 мг), либо референтный препарат (комбинация нирматрелвира 300 мг и ритонавира 100 мг) однократно. Отмывочный период между каждым из приемов составил 7 сут. Отбор образцов плазмы крови для определения концентрации нирматрелвира производили в интервале от 0 до 36 ч в каждом из периодов исследования. Концентрацию нирматрелвира определяли валидированным методом ВЭЖХ-МС/МС с нижним пределом количественного определения 10 нг/мл. Для оценки биоэквивалентности проводили сопоставление 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношения средних геометрических $AUC_{(0-36)}$ и C_{max} препаратов с установленными пределами эквивалентности 80,00–125,00%.

Результаты. В исследование были включены 68 здоровых добровольцев, из них в популяцию для оценки биоэквивалентности вошли 67 участников. Фармакокинетические параметры препаратов были сопоставимы между собой. Доверительный интервал 90% для отношения средних геометрических показателей максимальной концентрации препарата в плазме крови и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови в пределах 36 ч нирматрелвира составили 87,26–100,83 и 93,27–103,74%, что соответствует критериям оценки биоэквивалентности. Препараты исследования хорошо переносились добровольцами. Частота нежелательных явлений была схожей для исследуемого и референтного препаратов. В течение всего исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления.

Заключение. В результате данного исследования была установлена биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов.

Ключевые слова: COVID-19; биоэквивалентность; фармакокинетика; нирматрелвир; ритонавир; воспроизведенный препарат

Для цитирования: Р.А. Осешнюк, А.Г. Никифорова, А.Ю. Бородулева, П.Д. Соболев, С.А. Лесничук, Б.Б. Гаряев, А.А. Абрамова, В.Г. Мозговая, О.В. Филон, А.В. Зинковская, А.Н. Долгорукова, Е.К. Ханонина, В.Г. Игнатъев, М.Ю. Самсонов. Исследование биоэквивалентности воспроизведенного препарата нирматрелвира у здоровых добровольцев. *Фармация и фармакология*. 2023;11(1):62-71. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-1-62-71

© Р.А. Осешнюк, А.Г. Никифорова, А.Ю. Бородулева, П.Д. Соболев, С.А. Лесничук, Б.Б. Гаряев, А.А. Абрамова, В.Г. Мозговая, О.В. Филон, А.В. Зинковская, А.Н. Долгорукова, Е.К. Ханонина, В.Г. Игнатъев, М.Ю. Самсонов, 2023

For citation: R.A. Osesnyuk, A.G. Nikiforova, A.Yu. Boroduleva, P.D. Sobolev, S.A. Lesnichuk, B.B. Garyaev, A.A. Abramova, V.G. Mozgovaya, O.V. Filon, A.V. Zinkovskaya, A.N. Dolgorukova, E.K. Khanonina, V.G. Ignatiev, M.Yu. Samsonov. Bioequivalence study of generic nirmatrelvir in healthy volunteers. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(1):62-71. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-1-62-71

Список сокращений: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; ДИ – доверительный интервал; АUC – площадь под кривой «концентрация–время»; AUC_{0-36} – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» от нуля до последнего отбора крови при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения в пределах 36 ч; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время», начиная с нулевого значения времени, экстраполированная до бесконечности; C_{max} – максимальная концентрация препарата в плазме крови; T_{max} – время достижения максимальной концентрации; ВЭЖХ–МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс–спектрометрией; НЯ/СНЯ – нежелательное/серьезное нежелательное явление; ИМТ – индекс массы тела; ФК – фармакокинетика; ЭКГ – электрокардиография.

Bioequivalence study of generic nirmatrelvir in healthy volunteers

R.A. Oseshnyuk¹, A.G. Nikiforova², A.Yu. Boroduleva², P.D. Sobolev², S.A. Lesnichuk³,
B.B. Garyaev³, A.A. Abramova⁴, V.G. Mozgovaya⁵, O.V. Filon⁵, A.V. Zinkovskaya⁵,
A.N. Dolgorukova⁵, E.K. Khanonina^{3,5}, V.G. Ignatiev⁵, M.Yu. Samsonov⁵

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

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

³ First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Bldg 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

⁴ Peoples’ Friendship University of Russia,
21, Bryusov driveway, Moscow, Russia, 125009

⁵ Joint-Stock Company “R-Pharm”,
Bldg 1, 19, Berzarin Str., Moscow, Russia, 123154

E-mail: khanonina@rpharm.ru

Received 05 Feb 2023

After peer review 28 Feb 2023

Accepted 05 March 2023

Nirmatrelvir is an antiviral drug that, in combination with ritonavir, is an effective agent for the etiotropic therapy of patients with mild to moderate COVID-19.

The aim of the study was to evaluate bioequivalence of the generic drug nirmatrelvir Arpaxel in combination with ritonavir and the original drug Paxlovid, which is a combination of nirmatrelvir/ritonavir, in a single dose administration to healthy volunteers.

Materials and methods. This research was an open-label, randomized, two-period crossover bioequivalence study. It included 2 periods, in each of which the volunteers received either a test drug (nirmatrelvir at the dose of 300 mg) in combination with ritonavir (100 mg), or a reference drug (a combination of nirmatrelvir 300 mg and ritonavir 100 mg), given as a single dose. A wash-out period between each of the administrations was 7 days. The blood sampling to determine the concentration of nirmatrelvir was carried out in the range from 0 to 36 h in each of the study periods. A nirmatrelvir concentration was determined by a validated HPLC-MS/MS method with a lower quantitation limit of 10 ng/mL. 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. In the study were included 68 healthy volunteers, 67 participants of which were included in the bioequivalence population. The pharmacokinetic parameters of the drugs were comparable to each other. The 90% confidence interval for the ratio of the geometric mean of the maximum drug concentration in the blood plasma and the area under the pharmacokinetic curve «concentration-time» from zero to the last blood draw within 36 hours of nirmatrelvir was 87.26–100.83 and 93.27–103.74%, which meets the criteria for assessing bioequivalence. The test drugs were well tolerated by the volunteers. The incidence of adverse events was similar for the test and reference drugs. No serious adverse events were recorded during the entire study.

Conclusion. As a result of this study, bioequivalence of the test and reference drugs has been established.

Keywords: COVID-19; bioequivalence; pharmacokinetics; nirmatrelvir; ritonavir; generic drug

Abbreviations: COVID-19 – a novel coronavirus infection; CI – confidence interval; AUC – area under the concentration-time curve; AUC_{0-36} – area under the pharmacokinetic «concentration-time» curve from zero to the last blood sampling at which the concentration of the drug is equal to or higher than the lower limit of quantification within 36 hours; $AUC_{0-\infty}$ – area under the pharmacokinetic «concentration-time» curve, starting from the zero value of the time, extrapolated to infinity; C_{max} – the maximum concentration of the drug in the blood plasma; T_{max} – time to reach the maximum concentration; HPLC-MS/MS – high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; AE/SAE – adverse event/serious adverse event; BMI – body mass index; PK – pharmacokinetics; ЭКГ – electrocardiography.

ВВЕДЕНИЕ

Нирматрелвир является противовирусным препаратом, эффективным в отношении SARS-CoV-2, механизм действия которого реализуется

путем ингибирования вирусной протеазы 3CLpro SARS-CoV-2 и блокирования репликации вируса [1–3]. Для повышения системной экспозиции нирматрелвира, его применяют в комбинации

с ритонавиром, который является сильным ингибитором Сур3А4 и значимо замедляет метаболизм нирматрелвира [4]. Таким образом, в данной комбинации ритонавир выступает в роли фармакокинетического усилителя (бустера). Для ритонавира не была обнаружена собственная клиническая эффективность в отношении COVID-19.

Оригинальный препарат нирматрелвира Паксловид¹ был разработан компанией Pfizer, США и выпускается в виде совместно упакованной комбинации таблеток нирматрелвира 150 мг и таблеток ритонавира 100 мг. Фармакодинамические свойства нирматрелвира² были подтверждены в ходе доклинических и клинических исследований [5–7]. Данные *in vitro* подтверждают селективность действия нирматрелвира в отношении 3СLpro SARS-CoV-2 [8, 9]. В ходе клинических разработок была доказана эффективность комбинации нирматрелвир/ритонавир в терапии COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения [10, 11].

Наиболее масштабное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Паксловид EPIC-HR было проведено с участием 2 246 пациентов [12]. По результатам оценки первичной конечной точки данного исследования, в популяции пациентов, у которых симптомы начались не более чем за 3 дня до рандомизации, частота госпитализации, связанной с COVID-19, или смерти от любых причин в течение 28 дней, составила 0,717% (5/697) в группе исследуемого препарата и 6,452% (44/682) в группе плацебо. Разница между группами была статистически значима ($p < 0,001$). Кроме того, в группе исследуемого препарата не было зарегистрировано ни одного летального исхода, в то время как в группе плацебо их наблюдалось 9 (1,32%). Также стоит отметить, что в ходе клинических исследований нирматрелвир в сочетании с ритонавиром переносился хорошо и демонстрировал благоприятный профиль безопасности.

Кроме того, эффективность комбинации нирматрелвира/ритонавира подтверждается данными, полученными в реальной клинической практике [13–16].

Оригинальный препарат, содержащий комбинацию нирматрелвир/ритонавир, на данный момент не зарегистрирован в России несмотря на то, что разрешен для применения во многих странах, в том числе в США, Австралии и Европе. Разработка и выход на рынок воспроизведенных препаратов данной комбинации позволит удовлетворить высокую потребность в эффективной этиотропной терапии COVID-19 в условиях пандемии [17–19].

¹ European Medicines Agency. Paxlovid 150+100 mg film-coated tablets: summary of product characteristics, 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf.

² European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report EMA/95110/2022 – Rev.1. Paxlovid. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf.

ООО «Технология лекарств» (ГК «Р-Фарм») разработала воспроизведенный препарат нирматрелвира под названием Арпаксел, содержащий 150 мг нирматрелвира в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Упаковка разработанного препарата не содержит совместно упакованный препарат ритонавира, поскольку его монопрепараты являются коммерчески доступными. С целью подтверждения биоэквивалентности разработанного воспроизведенного и оригинального препаратов было проведено настоящее исследование биоэквивалентности.

ЦЕЛЬ. Оценить биоэквивалентность воспроизведенного препарата нирматрелвира Арпаксел в сочетании с ритонавиром и оригинального препарата Паксловид, представляющего собой комбинацию нирматрелвир/ритонавир, при однократном применении здоровыми добровольцами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное клиническое исследование биоэквивалентности № CJ051032185 представляло собой открытое рандомизированное простое перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование было проведено на базе клинического центра ООО «НИЦ Эко-безопасность». Клинический этап исследования проводили в период с ноября 2022 по январь 2023 года.

Исследование полностью соответствовало этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации последнего пересмотра, правилам Надлежащей клинической практики Евразийского Экономического Союза, правилам надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации (ICH E6 GCP R2), а также другим законодательным актам, применимым к данному исследованию. Протокол клинического исследования был одобрен Минздравом России (разрешение № 640 от 07.11.2022 года) и Советом по этике (выписка из протокола № 317 от 06.09.2022 г.), а также локальным этическим комитетом при исследовательском центре (выписка из протокола № 262 от 17.11.2022 г.).

Объекты исследования

Всего в исследование было включено 68 здоровых добровольцев. Критерии включения: мужской пол, возраст 18–45 лет, верифицированный диагноз «здоров», индекс массы тела (ИМТ) 18,5–30 кг/м². К основным критериям не включения относили наличие хронических заболеваний различных систем органов, психических заболеваний, гиперчувствительности к препаратам исследования, непереносимость лактозы, прием препаратов запрещенной терапии до начала исследования или наличие положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2. Добровольца исключали из исследования

в случае отзыва им информированного согласия, приема запрещенной терапии, грубых нарушений требований и процедур протокола, возникновения нежелательных явлений, при которых дальнейшее участие добровольца в исследовании может быть небезопасным, или смерти. Перед началом исследования все участники ознакомились с порядком проведения исследования и подписали форму информированного согласия. Рандомизацию в группы проводили в соотношении 1:1 с помощью метода рандомизационных конвертов.

Прием препаратов

В качестве исследуемого препарата использовали Арпаксел (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг), в сочетании с препаратом Норвир® (ритонавир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. Референтным препаратом был выбран оригинальный препарат нирматрелвир/ритонавир – Паксловид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (150+100 мг). Добровольцы были рандомизированы в одну из групп – TR или RT. В группе 1 (TR) добровольцы в 1 периоде получали исследуемый препарат в сочетании с ритонавиром, а во 2 периоде – референтный препарат. В группе 2 (RT) препараты принимали в обратной последовательности. Добровольцы принимали каждый из препаратов однократно натощак в дозе 300 мг нирматрелвира (2 таблетки) и 100 мг ритонавира (1 таблетка). Отмывочный период между приемами препаратов составил 7 дней. Согласно литературным данным, период полувыведения ($T_{1/2}$) нирматрелвира при однократном приеме в сочетании с ритонавиром составил 6–7 ч [20]³. Таким образом для того, чтобы минимизировать риски влияния первого приема препаратов на фармакокинетику (ФК) нирматрелвира во 2 периоде, отмывочный период должен быть не менее 5 периодов полувыведения, а именно не менее 36 ч.

Прием препаратов осуществлялся под наблюдением медицинского персонала. В ходе исследования соблюдали специальный режим приема пищи и питья. В течение исследования был запрещен прием лекарственных препаратов и биологически активных добавок, которые могли оказывать выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени, являются ингибиторами или индукторами CYP3A4 или P-гликопротеина, лекарственных средств, повышающих pH желудочного сока, а также регулярное применение внутрь или патентерально других лекарственных средств и биологически активных добавок.

Отбор проб и пробоподготовка

Для оценки концентрации нирматрелвира в крови добровольцев производили забор венозной

крови в следующих временных точках: перед приемом препарата, затем через 15, 30, 45 мин, 1 ч, 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 15 мин, 3 ч 30 мин, 3 ч 45 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5, 6, 8, 10, 12, 24 и 36 ч после приема. Временные точки отбора биообразцов для анализа ФК выбраны таким образом, чтобы получить наиболее полные сведения в каждом из фрагментов фармакокинетической кривой. Учитывая, что медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) нирматрелвира по данным литературы составляет 3 ч [24], выбранный подход соответствует рекомендациям по выбору временных точек: не менее чем в 3-х точках начальной фазы возрастания концентрации, а также не менее чем в 5 точках фазы снижения концентрации.

В случае отклонения времени забора биообразцов от должной точки, необходимо было зарегистрировать его фактическое время. Для расчетов ФК параметров использовали фактическое время отбора биообразцов.

Отбор крови производили в пробирки, содержащие K_2 ЭДТА в качестве антикоагулянта. После этого образцы центрифугировали на центрифуге фирмы Biosan LMC-3000 (Biosan, Латвия) с ускорением 2000 g в течение 15 мин для отделения плазмы. Полученные образцы хранили в замороженном виде при температуре не выше $-65^{\circ}C$.

Аналитический метод

Концентрацию нирматрелвира в плазме крови определяли валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС).

Пробоподготовку проводили путем осаждения белков плазмы крови охлажденным ацетонитрилом (LC/MS, Biosolve B.V., Нидерланды), содержащим 0,1% муравьиной кислоты. Для проведения исследования использовалась система ВЭЖХ системы Sciex 5500 (SCIEX, США) и гибридного масс-спектрометра с тройным квадруполом и ионизацией электроспреем QTRAP 5500 (SCIEX, США). Хроматографическое разделение проводили при помощи хроматографической колонки Waters Acquity VEN C18, S-1.7 мкм, 50×2,1 мм в градиентном режиме элюирования со скоростью потока 0,5 мл/мин. В качестве подвижной фазы А использовали раствор аммония формиата (Sigma-Aldrich, США) и муравьиной кислоты (PA-ACS, Panreac, Испания) в воде, а в качестве фазы Б – раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (HPLC-S, Biosolve B.V., Нидерланды). В 1-ю мин анализа вводили 45% фазы А и 55% фазы Б. В течение 2-й мин вводили только фазу Б, а по окончании 2 мин и до конца анализа вводили 45% фазы А и 55% фазы Б. В качестве внутреннего стандарта использовали эзетимиб. Время удерживания нирматрелвира составило 0,5 мин, эзетимиба – 0,6 мин. Общее время анализа составило 2,5 мин. Нижний предел количественного определения нирматрелвира был равен 10 нг/мл.

³ WHO/PQT: medicines Guidance Document 28 April 2022 Notes on the design of bioequivalence study: Nirmatrelvir+ritonavir. URL: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Nirmatrelvir_Ritonavir_28April2022.pdf

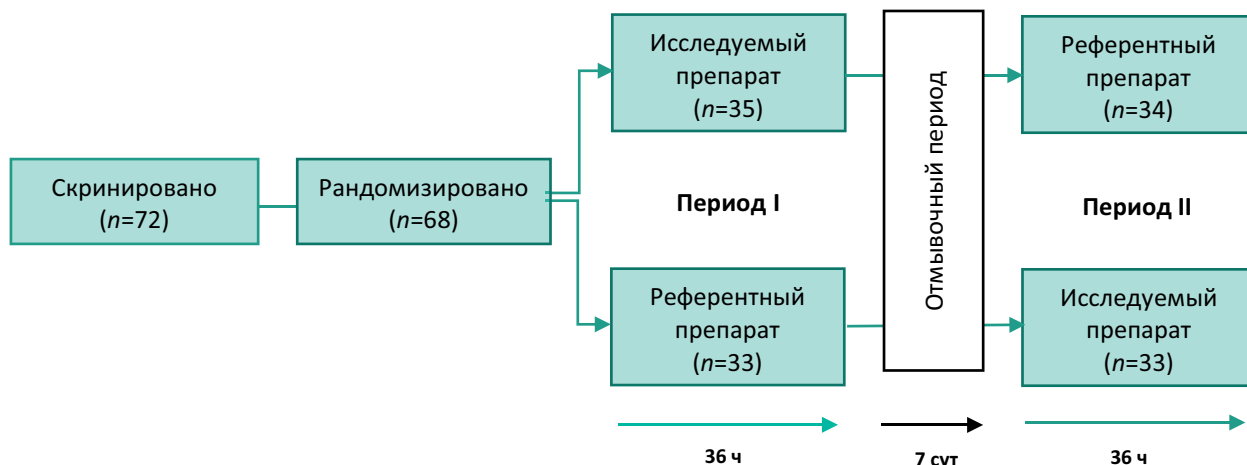


Рисунок 1 – Дизайн исследования CJ051032185

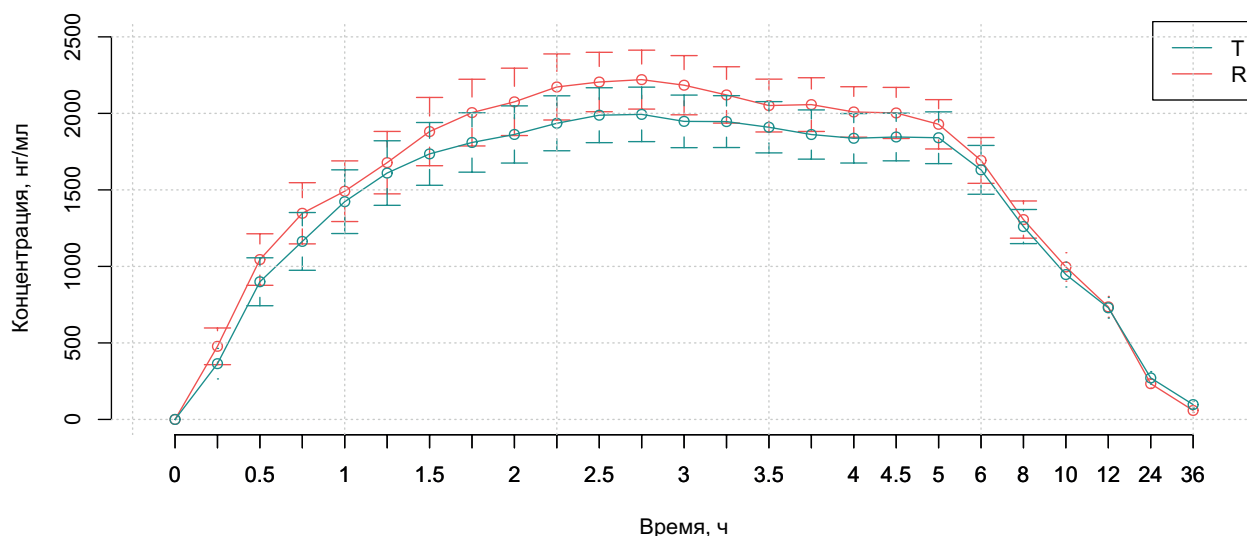


Рисунок 2 – Динамика концентрации нирматрелвира (средние±95% ДИ) после приема исследуемого препарата в сочетании с ритонавиром (Т) (n=68) и референтного препарата Паксловид (R) (n=67)

Примечание: R – референтный препарат, Т – исследуемый препарат+ритонавир.

Таблица 1 – Полученные значения фармакокинетических параметров после приема исследуемого и референтного препаратов (N=68)

Фармакокинетические параметры	Исследуемый препарат (Т) (n=68)	Референтный препарат (R) (n=67)
$AUC_{(0-36)'} (нг/мл)*ч$	24 902,7±7 959,97	25 343,81±7 789,17
$C_{max}^* (нг/мл)$	2 411,17±808,21	2 580,54±869
$AUC_{(0-\infty)'} (нг/мл)*ч$	25 930,98±8 594,38	25 981,73±7 981,04
$T_{max}^* ч$	2,5 [1,7; 3,25]	2,25 [1,75; 3]
$T_{1/2}^* ч$	7,73±2,85	6,46±1,75

Примечание: n – число наблюдений; C_{max} – максимальная концентрация; T_{max} – время достижения C_{max} ; $T_{1/2}$ – период полувыведения; $AUC_{(0-36)}$ – суммарная площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до 36 ч; $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до бесконечности. Все значения показателей представлены в виде среднего арифметического (стандартное отклонение), кроме T_{max} , который представлен в виде медианы (минимум – максимум).

Таблица 2 – Значения рассчитанных 90% ДИ для отношений фармакокинетических показателей нирматрелвира после приема исследуемого и референтного препаратов

Показатель	Соотношение средних геометрических T/R	Рассчитанные значения 90% ДИ	CV _{intra} ¹
AUC ₍₀₋₃₆₎	98,4	93,27–103,74	18,57
C _{max}	93,8	87,26–100,83	25,43

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

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

Нежелательное явление	Исследуемый препарат (Т) (N=68), n (%)	Референтный препарат (R) (N=67), n (%)	Значение p ¹
Лабораторные и инструментальные данные			
Повышение уровня билирубина в крови	1 (1,47)	0 (0,00)	0,317
Снижение числа тромбоцитов	2 (2,94)	1 (1,47)	0,564
Увеличение числа лимфоцитов	0 (0,00)	1 (1,47)	0,317
Нарушения со стороны кроветворной системы			
Анемия	0 (0,00)	3 (4,41)	0,083
Нарушения со стороны нервной системы			
Головная боль	0 (0,00)	1 (1,47)	0,317
Дисгевзия	7 (10,29)	4 (5,88)	0,317
Сосудистые нарушения			
Гипертензия	20 (29,41)	17 (25,00)	0,67
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Астения	0 (0,00)	1 (1,47)	0,317

Примечание: 1 – уровень значимости при сравнении частоты возникновения хотя бы одного указанного нежелательного явления (НЯ) после приема препаратов (критерий Мак-Немара). N – число субъектов, принявших указанный препарат или любой из препаратов как минимум один раз. При расчете частоты (%) за 100% принимается число добровольцев в общей популяции. Все НЯ, приведенные в таблице, относятся к 1 степени тяжести.

Анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Analyst 1.7.2 Software (SCIEX, США). Концентрацию ананта определяли по калибровочной кривой зависимости соотношения площадей хроматографических пиков ананта и внутреннего стандарта от номинальной концентрации. Для построения калибровочной кривой использовали линейную регрессию с нормированием $1/x^2$. Коэффициент корреляции составил не менее 0,99.

Оценка безопасности

Конечные точки для оценки безопасности включали в себя частоту и тяжесть всех случаев нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Частоту НЯ 3–4 степени определяли по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ 5.0), частоту нежелательных явлений, которые привели к досрочному прекращению участия в исследовании, а также частоту НЯ, связанных с приемом препаратов исследования.

Для тщательного мониторинга безопасности в данном исследовании производилась периодическая оценка жизненно-важных показателей, лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи), физикальный осмотр, ЭКГ. Все НЯ регистрировались от начала

приема препаратов исследования и до конца наблюдения. НЯ кодировали при помощи словаря медицинских терминов для нормативно-правовой деятельности MedDRA [21].

Статистический анализ

Для расчета размера выборки использовали следующие параметры: мощность исследования – 0,8 (80%); уровень статистической значимости α – 0,05 (5%); интраиндивидуальный коэффициент вариации для C_{max} нирматрелвира по данным литературных источников – 0,36 (36%). С учетом потенциального риска выбывания до 25% добровольцев в исследование планировалось включить 68 добровольцев.

Статистический анализ был выполнен с использованием свободно распространяемого программного пакета для статистического анализа R-4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Оценку фармакокинетики нирматрелвира проводили при помощи следующих параметров: AUC₍₀₋₃₆₎ – площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до 36 ч; C_{max} – максимальная концентрация; T_{max} – время достижения C_{max}; T_{1/2} – период полувыведения; AUC_(0-∞) – площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до бесконечности.

Сравнение ФК параметров препаратов производили при помощи теста Уилкоксона для связанных выборок. Частоты нежелательных явлений сравнивали с использованием теста Мак-Немара. Для оценки биоэквивалентности использовался дисперсионный анализ (ANOVA), который является параметрическим методом, применяемым к логарифмически преобразованным ФК показателям (AUC и C_{max}). В ходе статистического анализа также учитывались различные источники вариабельности, которые могли влиять на изучаемые переменные. В качестве фиксированных факторов для построения модели ANOVA использовали следующие параметры: последовательность применения препаратов; период и лекарственный препарат; субъект исследования, вложенный в последовательность; когорта; субъект, вложенный в последовательность, вложенную в когорту; последовательность, вложенная в когорту.

На основании остаточной вариации, полученной в результате ANOVA, строили 90% ДИ для отношения геометрических средних логарифмически преобразованных показателей основных ФК показателей ($AUC_{(0-36)}$ и C_{max}), рассчитанных для исследуемого и референтного препаратов. Для установления биоэквивалентности полученные ДИ сравнивали с установленными границами биоэквивалентности, равными 80,00–125,00%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяция

Всего в исследование было включено 68 добровольцев мужского пола: 35 в группу TR и 33 в группу RT. Поскольку госпитализация всех 68 добровольцев в клинический центр для проведения процедур исследования была затруднительна, добровольцы были разделены на 2 когорты, которые были включены в исследование с разницей в 9 дней. Все добровольцы получили хотя бы одну дозу исследуемых или референтного препаратов, в связи с чем были включены в популяцию безопасности. В популяцию для анализа фармакокинетики были включены все 68 добровольцев. В популяцию для оценки биоэквивалентности вошли 67 добровольцев, так как 1 доброволец из группы TR выбыл из исследования до начала 2 периода по причине отзыва информированного согласия. Все кроме одного добровольца, который принадлежал к монголоидной расе, были европеоидной расы. Средний возраст добровольцев составил 27,10 ($\pm 5,75$) лет, масса тела – 74,74 ($\pm 9,57$) кг, а ИМТ – 23,37 ($\pm 2,51$) кг/м². Демографические и исходные характеристики добровольцев не отличались между группами.

Фармакокинетика и биоэквивалентность

Фармакокинетические параметры нирматрелвира после применения исследуемого или референтного препаратов представлены в таблице 1. На рисунке 2 представлен график средних концентраций нирматрелвира после приема препаратов исследования.

Показатель $AUC_{(0-36)}$ после приема исследуемого препарата был равен 24 902,7 \pm 7 959,97 нг*ч/мл, а после приема референтного препарата – 25 343,81 \pm 7 789,17 нг*ч/мл. Максимальная концентрация C_{max} нирматрелвира составила 2 411,17 \pm 808,21 нг/мл и 2 580,54 \pm 869 нг/мл для исследуемого и референтного препаратов соответственно. Значения основных ФК параметров, полученных после применения исследуемого и референтного препаратов, в целом, были сопоставимы между собой. Статистически значимые различия между препаратами наблюдались по показателю $T_{1/2}$ ($p=0,01$), однако следует отметить, что данный показатель не влияет на оценку биоэквивалентности препаратов, и значимой разницы между основными параметрами ФК (C_{max} и AUC) отмечено не было.

Для оценки биоэквивалентности препаратов был использован показатель $AUC_{(0-36)}$, поскольку полученные значения для данного показателя составляли более 80% от значений $AUC_{(0-\infty)}$. Рассчитанный 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-36)}$ исследуемого и референтного препаратов составил 93,27–103,74%. Для соотношения средних геометрических C_{max} сравниваемых препаратов 90% ДИ был равен 87,26–100,83%. Интервалы, полученные в ходе исследования, полностью соответствовали установленному пределу эквивалентности для $AUC_{(0-36)}$ и C_{max} = 80,00–125,00%, что наглядно продемонстрировало биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов (табл. 2).

Результаты ANOVA показали, что такие источники вариации, как различия между лекарственными средствами, когорта и период не оказывали значимого влияния на оцениваемые переменные. Однако было выявлено, что последовательность введения лекарственных средств оказывает статистически значимое влияние на $AUC_{(0-36)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$, а период, вложенный в когорту – на C_{max} .

При анализе полученных результатов был сделан вывод, что выявленное в ходе дисперсионного анализа статистически значимое влияние последовательности введения лекарственных средств и периода в рамках когорты обусловлено внешними случайными факторами и клинического значения не имеет.

Безопасность

Всего в исследовании было зарегистрировано 61 НЯ у 43 добровольцев. Данные о НЯ представлены в таблице 3. К наиболее частым НЯ (более 5% в любой из групп) относились дисгевзия и гипертензия. Дисгевзия наблюдалась у 7 (10,29%) добровольцев после приема исследуемого препарата и у 4 (5,55%) добровольцев после приема референтного препарата. Гипертензия отмечалась у 20 (29,41%) и 17 (25,00%) добровольцев после приема исследуемого и референтного препаратов соответственно. Не отмечалось значимых различий между сравниваемыми препаратами по частоте регистрации нежелательных явлений ($p>0,05$). Все НЯ, зарегистрированные в ходе исследования, были отнесены к 1 степени тяжести по СТСАЕ 5.0. НЯ 2–5 степени зарегистрировано не было.

По мнению исследователей, менее половины зарегистрированных НЯ были связаны с исследуемым препаратом. Для большинства НЯ степень связи с исследуемым препаратом была расценена как «сомнительная». Связь НЯ с приемом препаратов установлена у 14 (20,59%) и 13 (19,12%) добровольцев после приема исследуемого препарата в сочетании с ритонавиром и референтного препарата соответственно. Во время исследования связь НЯ с приемом препаратов исследования классифицирована как «возможная» для 1 случая анемии, 1 случая астении и 14 случаев гипертензии (7 после приема исследуемого препарата в сочетании с ритонавиром и 7 после приема референтного препарата). Связь с приемом препаратов классифицирована как вероятная для 1 случая НЯ (головная боль). Связь с приемом препаратов классифицирована как определенная для всех 11 случаев НЯ (дисгевзия). Частоты этих событий были сопоставимы между препаратами. Зарегистрированные НЯ, которые исследователи сочли связанными с приемом препаратов, соответствовали спектру нежелательных реакций препаратов нирматрелвира/ритонавира.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нирматрелвир проявляет противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2 за счет ингибирования основной вирусной протеазы 3CLpro. Ингибирование 3CLpro нирматрелвиром приводит к нарушению переработывания полипротеиновых предшественников, в результате чего прекращается репликация вируса [22, 23]. В связи с тем, что нирматрелвир является субстратом для фермента CYP3A4, рекомендуется принимать его одновременно с фармакокинетическим усилителем ритонавиром. Ритонавир, в свою очередь, является ингибитором CYP3A4, то есть снижает скорость метаболизма нирматрелвира и тем самым увеличивает его системную экспозицию [24, 25]. В России ритонавир зарегистрирован в составе комбинированных препаратов, а также в виде самостоятельного лекарственного препарата. В связи с тем, что монопрепараты ритонавира являются коммерчески доступными. Компания ООО «Технология лекарств» разработала воспроизведенный препарат нирматрелвира, в состав которого не входят таблетки с нирматрелвиром. В целях осуществления государственной регистрации препарата было проведено клиническое исследование биоэквивалентности.

Результаты проведенного клинического исследования показали, что ФК параметры воспроизведенного препарата нирматрелвира при совместном применении с ритонавиром сопоставимы с ФК параметрами оригинального препарата нирматрелвира/ритонавира. При проведении статистического анализа биоэквивалентности, полученные 90% ДИ для отношений средних геометрических значений AUC и C_{max} нирматрелвира не выходят за пределы заданных интервалов 80,00–125,00% для этих показателей, что подтверждает

биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов.

Данные, полученные в результате исследования, также соответствуют имеющейся в литературе информации о ФК оригинального препарата нирматрелвира/ритонавира. Согласно информации, содержащейся в информационном листке для медицинских работников FDA оригинального препарата Паксловид⁴, а также в официальных инструкциях по медицинскому применению препаратов нирматрелвира, размещенных в Государственном реестре лекарственных средств, среднегеометрическое значение C_{max} нирматрелвира после однократного применения натошак в сочетании с ритонавиром составляет 2,21 мкг/мл, то есть около 2 210 нг/мл. В настоящем исследовании среднее геометрическое значение C_{max} воспроизведенного препарата нирматрелвира практически не отличалось от литературных данных и было равно 2 274 нг/мл. Среднее геометрическое $AUC_{(0-\infty)}$ оригинального препарата по данным литературы и воспроизведенного препарата по данным нашего исследования равны 23,01 мкг*ч/мл (23 010 нг*ч/мл) и 24 596 нг*ч/мл соответственно. Медиана T_{max} и среднее значение $T_{1/2}$ оригинального препарата, согласно литературным данным, составляют 3,00 и 6,05 ч соответственно. Воспроизведенный препарат в данном исследовании показал аналогичные показатели – 2,5 и 7,7 ч для медианы T_{max} и среднего значения $T_{1/2}$.

Исследуемый и референтный препараты хорошо переносятся добровольцами. Частота возникновения НЯ после приема исследуемого и референтного препаратов не имела статистически значимых различий. НЯ, которые были охарактеризованы исследователями как связанные с приемом препаратов, соответствовали опубликованным данным о безопасности препаратов нирматрелвира/ритонавира. Наиболее частыми НЯ, которые возникали более чем у 5% участников, были дисгевзия и гипертензия. Согласно информации, указанной в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов нирматрелвира, дисгевзия является частой (1–10%) нежелательной реакцией при применении этих препаратов. Гипертензия относилась к частым нежелательным реакциям (1–10%) для препаратов ритонавира, который в комбинации нирматрелвир/ритонавир применяется в качестве фармакокинетического усилителя для нирматрелвира.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в данном исследовании 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-36)}$ и C_{max} полностью укладываются в диапазон 80,00–125,00%, в соответствии с протоколом и требованиями для подтверждения биоэквивалентности двух лекарственных препаратов согласно

⁴ FDA. Fact sheet for healthcare providers. 2023. <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed 21 Feb 2023.

международным руководствам и требованиям законодательства ЕАЭС. Таким образом, можно заключить, что исследуемый и референтный препарат нирматрелвира биоэквивалентны. Также стоит отметить, что сравниваемые препараты демонстрировали хорошую переносимость и сопоставимые профили безопасности.

На основании полученных результатов исследования биоэквивалентности препарат нирматрелвира Арпаксел был зарегистрирован на территории Российской Федерации по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнялась 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, А.Н. Долгорукова, Е.К. Ханонина, В.Г. Игнатьев, М.Ю. Самсонов – являются сотрудниками компании АО «Р-Фарм».

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.А. Осешнюк – проведение исследования; А.Ю. Бородулаева, П.В. Соболев, А.Г. Никифорова – разработка, валидация аналитической части, анализ биообразцов; В.Г. Мозговая – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста; С.В. Лесничук, Б.Б. Гаряев, А.А. Абрамова – анализ результатов, написание и редактирование текста; Филон О.В. – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста; Е.К. Ханонина – анализ литературных источников, написание и редактирование текста; А.В. Зинковская, А.Н. Долгорукова – статистическая обработка результатов исследования; В.Г. Игнатьев, М.Ю. Самсонов – постановка цели, разработка дизайна исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Joyce R.P., Hu V.W., Wang J. The history, mechanism, and perspectives of nirmatrelvir (PF-07321332): an orally bioavailable main protease inhibitor used in combination with ritonavir to reduce COVID-19-related hospitalizations // *Med. Chem. Res.* – 2022. – Vol. 31, No. 10. – P. 1637–1646. DOI:10.1007/s00044-022-02951-6
- Vangeel L., Chiu W., De Jonghe S., Maes P., Slechten B., Raymenants J., André E., Leyssen P., Neyts J., Jochmans D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern // *Antiviral. Res.* – 2022. – Vol. 198. – Art. ID: 105252. DOI:10.1016/j.antiviral.2022.105252
- Marzi M., Vakil M.K., Bahmanyar M., Zarenezhad E. Paxlovid: Mechanism of Action, Synthesis, and *In Silico* Study // *Biomed. Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. ID: 7341493. DOI:10.1155/2022/7341493
- 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 // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2022. – Vol. 112, No. 1. – P. 101–111. DOI:10.1002/cpt.2603
- Vangeel L., Chiu W., De Jonghe S., Maes P., Slechten B., Raymenants J., André E., Leyssen P., Neyts J., Jochmans D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern // *Antiviral. Res.* – 2022. – Vol. 198. – Art. ID: 105252. DOI:10.1016/j.antiviral.2022.105252
- Catlin N.R., Bowman C.J., Campion S.N., Cheung J.R., Nowland W.S., Sathish J.G., Stethem C.M., Updyke L., Cappon G.D. Reproductive and developmental safety of nirmatrelvir (PF-07321332), an oral SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitor in animal models // *Reprod. Toxicol.* – 2022. – Vol. 108. – P. 56–61. DOI:10.1016/j.reprotox.2022.01.006
- Jeong J.H., Chokkakula S., Min S.C., Kim B.K., Choi W.S., Oh S., Yun Y.S., Kang D.H., Lee O.J., Kim E.G., Choi J.H., Lee J.Y., Choi Y.K., Baek Y.H., Song M.S. Combination therapy with nirmatrelvir and molnupiravir improves the survival of SARS-CoV-2 infected mice // *Antiviral. Res.* – 2022. – Vol. 208. – Art. ID: 105430. DOI:10.1016/j.antiviral.2022.105430
- Greasley S.E., Noell S., Plotnikova O., Ferre R., Liu W., Bolanos B., Fennell K., Nicki J., Craig T., Zhu Y., Stewart A.E., Stepan C.M. Structural basis for the *in vitro* efficacy of nirmatrelvir against SARS-CoV-2 variants // *J. Biol. Chem.* – 2022. – Vol. 298, No. 6. – Art. ID: 101972. DOI:10.1016/j.jbc.2022.101972
- Owen D.R., Allerton C.M.N., Anderson A.S., Aschenbrenner L., Avery M., Berritt S., Boras B., Cardin R.D., Carlo A., Coffman K.J., Dantonio A., Di L., Eng H., Ferre R., Gajiwala K.S., Gibson S.A., Greasley S.E., Hurst B.L., Kadar E.P., Kalgutkar A.S., Lee J.C., Lee J., Liu W., Mason S.W., Noell S., Novak J.J., Obach R.S., Ogilvie K., Patel N.C., Pettersson M., Rai D.K., Reese M.R., Sammons M.F., Sathish J.G., Singh R.S.P., Stepan C.M., Stewart A.E., Tuttle J.B., Updyke L., Verhoest P.R., Wei L., Yang Q., Zhu Y. An oral SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 // *Science.* – 2021. – Vol. 374, No. 6575. – P. 1586–1593. DOI: 10.1126/science.abl4784
- 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
- Drożdżał S., Rosik J., Lechowicz K., Machaj F., Szostak B., Przybyciński J., Lorzadeh S., Kotfis K., Ghavami S., Łos M.J. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment // *Drug Resist. Updat.* – 2021. – Vol. 59. – Art. ID: 100794. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100794
- Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A., Abreu P., Bao W., Wisemandle W., Baniecki M., Hendrick V.M., Damle B., Simón-Campos A., Pypstra R., Rusnak J.M.; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No. 15. – P. 1397–1408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542

13. 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(22)01586-0
14. 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 early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 22, No. 12. – P. 1681–1693. DOI: 10.1016/S1473-3099, No. 22)00507-2
15. Najjar-Debbiny R., Gronich N., Weber G., Khoury J., Amar M., Stein N., Goldstein L.H., Saliba W. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2023. – Vol. 76, No. 3. – P. 342–349. DOI:10.1093/cid/ciac443. Erratum in: *Clin Infect Dis.* – 2023. – Vol. 76, No. 6. – P. 1158–1159.
16. Dryden-Peterson S., Kim A., Kim A.Y., Caniglia E.C., Lennes I.T., Patel R., Gainer L., Dutton L., Donahue E., Gandhi R.T., Baden L.R., Woolley A.E. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System: A Population-Based Cohort Study // *Ann. Intern. Med.* – 2023. – Vol. 176, No. 1. – P. 77–84. DOI:10.7326/M22-2141
17. Yuan Y., Jiao B., Qu L., Yang D., Liu R. The development of COVID-19 treatment // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. ID: 1125246. DOI:10.3389/fimmu.2023.1125246
18. Zhang J.J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 64, No. 1. – P. 90–107. DOI:10.1007/s12016-022-08921-5
19. Lipsitch M., Krammer F., Regev-Yochay G., Lustig Y., Balicer R.D. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact // *Nat. Rev. Immunol.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 57–65. DOI:10.1038/s41577-021-00662-4
20. Reis S., Metzendorf M.I., Kuehn R., Popp M., Gagyor I., Kranke P., Meybohm P., Skoetz N., Weibel S. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19 // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2022. – Vol. 9, No. 9. – Art. ID: CD015395. DOI: 10.1002/14651858.CD015395.pub2
21. Große-Michaelis I., Proestel S., Rao R.M., Dillman B.S., Bader-Weder S., Macdonald L., Gregory W. MedDRA Labeling Groupings to Improve Safety Communication in Product Labels // *Ther. Innov. Regul. Sci.* – 2023. – Vol. 57, No. 1. – P. 1–6. DOI:10.1007/s43441-022-00393-1
22. Joyce R.P., Hu V.W., Wang J. The history, mechanism, and perspectives of nirmatrelvir (PF-07321332): an orally bioavailable main protease inhibitor used in combination with ritonavir to reduce COVID-19-related hospitalizations // *Med. Chem. Res.* – 2022. – Vol. 31, No. 10. – P. 1637–1646. DOI:10.1007/s00044-022-02951-6
23. Ullrich S., Nitsche C. The SARS-CoV-2 main protease as drug target // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30, No. 17. – Art. ID: 127377. DOI:10.1016/j.bmcl.2020.127377
24. Eng H., Dantonio A.L., Kadar E.P., Obach R.S., Di L., Lin J., Patel N.C., Boras B., Walker G.S., Novak J.J., Kimoto E., Singh R.S.P., Kalgutkar A.S. Disposition of Nirmatrelvir, an Orally Bioavailable Inhibitor of SARS-CoV-2 3C-Like Protease, across Animals and Humans // *Drug Metab. Dispos.* – 2022. – Vol. 50, No. 5. – P. 576–590. DOI:10.1124/dmd.121.000801
25. Loos N.H.C., Beijnen J.H., Schinkel A.H. The Mechanism-Based Inactivation of CYP3A4 by Ritonavir: What Mechanism? // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 17. – Art. ID: 9866. DOI:10.3390/ijms23179866

АВТОРЫ

Осешнюк Родион Александрович – главный исследователь, заместитель управляющего ООО «НИЦ Эко-безопасность». ORCID ID: 0000-0002-6645-9397. E-mail: rao81@mail.ru

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

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

Лесничук Светлана Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии ФГАОУ «Первый МГМУ им. Сеченова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5785-7297. E-mail: lesnichuk_s_a@staff.sechenov.ru

Гаряев Баир Басангович – студент 4-го курса института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ «Первый МГМУ им. Сеченова» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0006-0558-8159. E-mail: garyaev_b_b@student.sechenov.ru

Абрамова Анна Андреевна – аспирант медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. ORCID ID: 0009-0003-5739-4610. E-mail: 1032172704@pfur.ru

Мозговая Валентина Геннадьевна – научный советник департамента доклинической и

клинической разработки АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0002-8934-8884. E-mail: mozgovay@rpharm.ru

Филон Ольга Владимировна – директор департамента доклинической и клинической разработки 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

Долгорукова Антонина Николаевна – биостатистик департамента доклинической и клинической разработки АО «Р-Фарм». ORCID ID: 0000-0003-4189-7910. E-mail: dolgorukova@rpharm.ru

Ханонина Елизавета Константиновна – медицинский писатель департамента доклинической и клинической разработки АО «Р-Фарм»; студентка 2-го курса института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ «Первый МГМУ им. Сеченова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5848-0869. E-mail: khanonina@rpharm.ru

Игнатьев 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