

**«Биоаналитические и регуляторные аспекты  
изучения фармакокинетики лекарственных  
средств для терапии COVID-19 в рамках  
процедуры ускоренной регистрации»**

**Комаров Тимофей Николаевич,**  
кандидат фармацевтических наук  
Директор Исследовательского центра ООО «ЦФА»

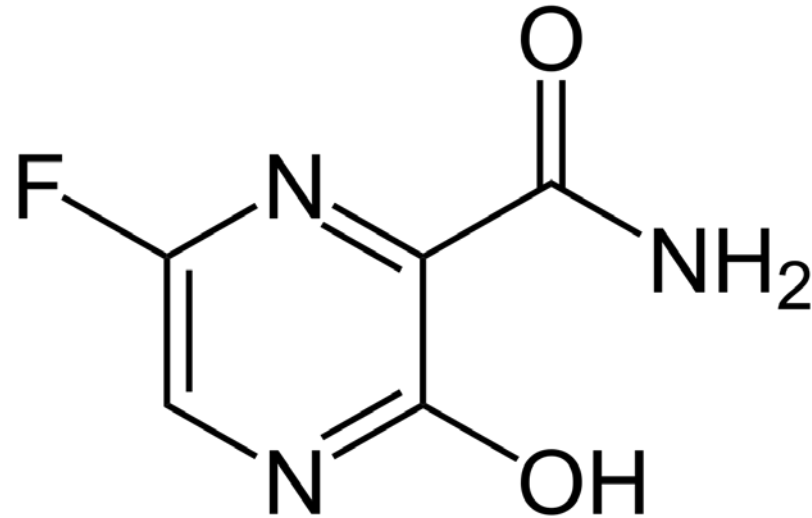
## Пандемия COVID-19:

- 670 млн заболевших
- ~7 млн умерших (для сравнения – население Санкт-Петербурга 5,6 млн)
- Реальный вызов для мирового здравоохранения и экономики
- Требуется адекватной реакции от фармацевтической отрасли

## Основные группы препаратов, применяемые в терапии COVID-19

- Препараты, влияющие на свёртываемость крови
  - Препараты низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин, надропарин, далтепарин и т.п.)
  - Пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран)
- Иммунобиологические препараты
  - Блокаторы IL-6 (тоцилизумаб)
  - Специфические иммуноглобулины
- Противовирусные препараты
  - Фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир

## Фавипиравир



6-фторо-3-гидроксипиразин-2-карбоксамид

- Включён в клинические рекомендации МЗ РФ
- Выпускается в форме таблеток и капсул
- Применяется с первых дней заболевания
- Разработка инфузионной ЛФ проводилась для применения в стационарах

## Особенности исследования:

- Впервые исследовалась инфузионная лекарственная форма
- Абсолютная биодоступность
- Высокие концентрации

# Разработка методики определения фавипиравира в плазме крови человека

**Хроматограф:** Высокоэффективный жидкостной хроматограф Shimadzu LC-2040 с УФ-детектором

**Пробоподготовка:** осаждение белков плазмы ацетонитрилом

**НФ:** Phenomenex Kinetex®, 150×4,6 мм, 5 мкм

**ПФ:** 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде с прибавлением 0,08% аммиака/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле с прибавлением 0,08% аммиака

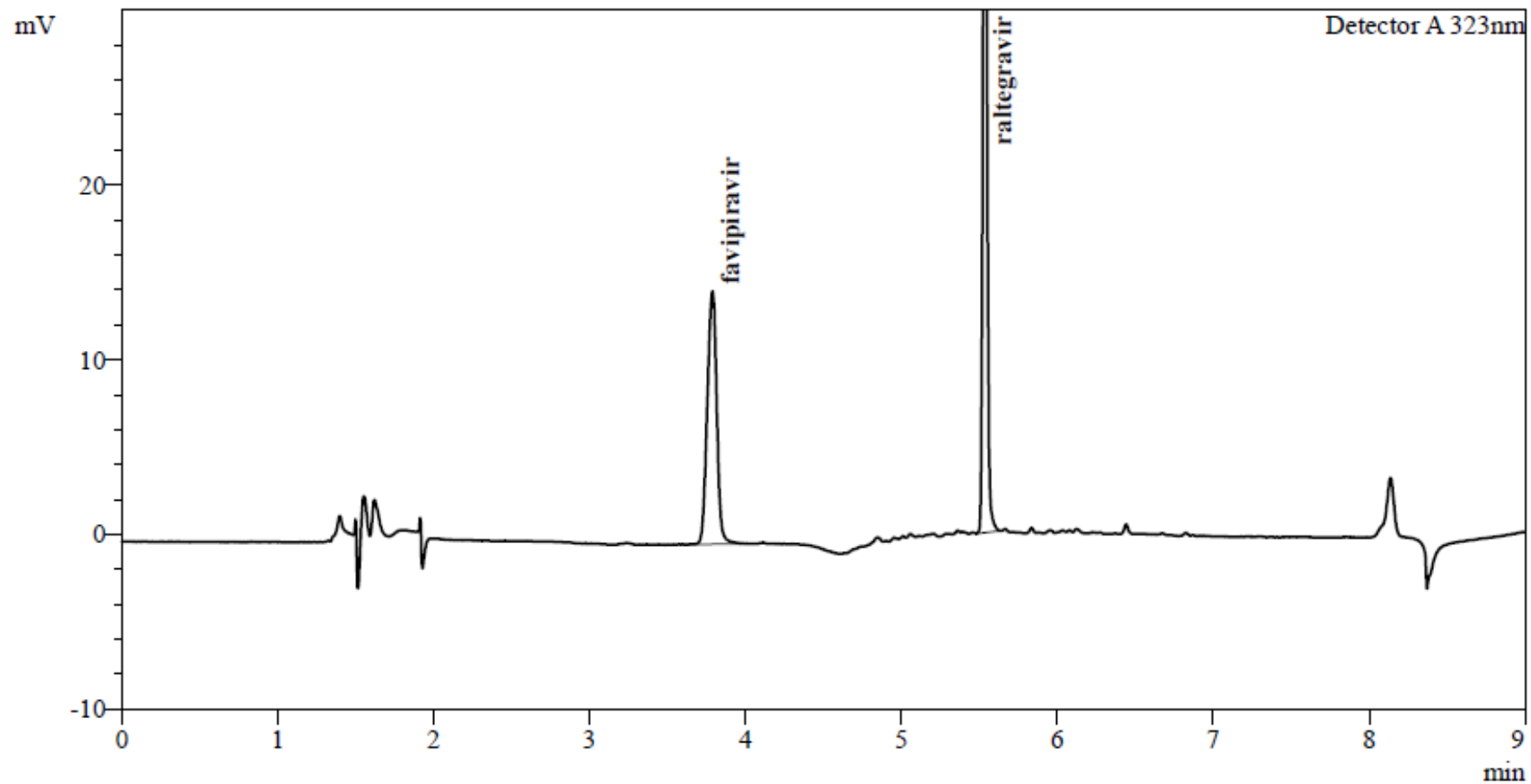
**Режим элюирования:** градиентный

**Объём ввода:** 10 мкл

**Время хроматографирования:** 9 мин

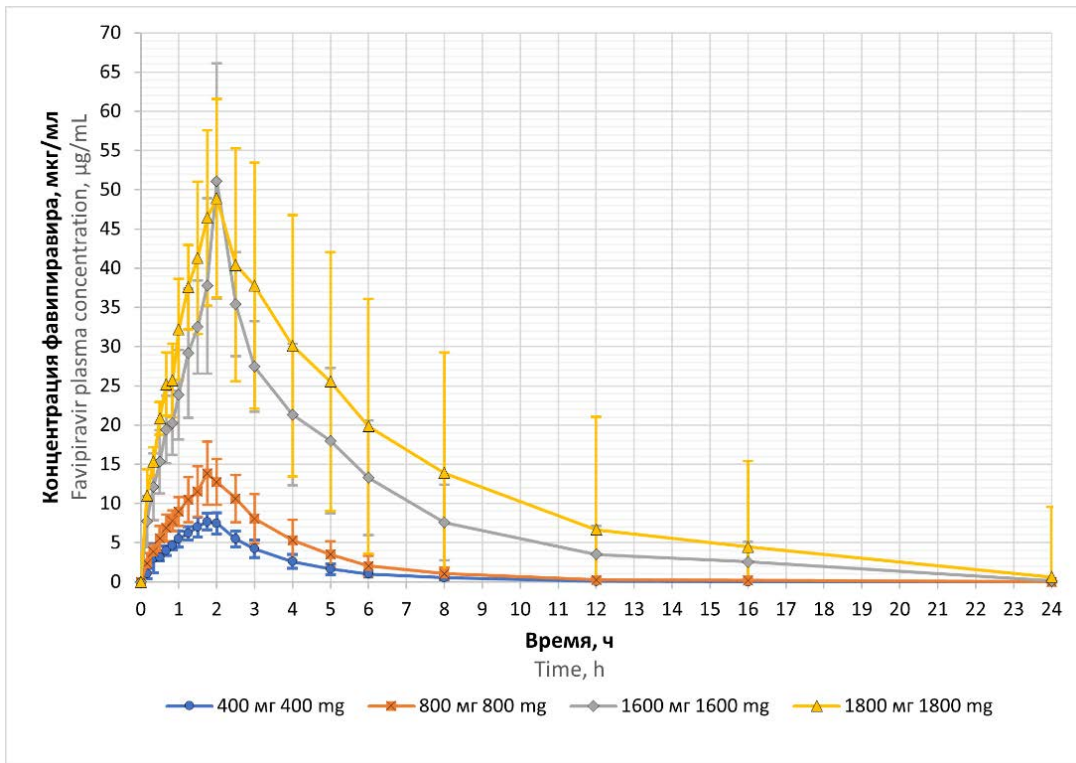
**Детектирование:** 323 нм



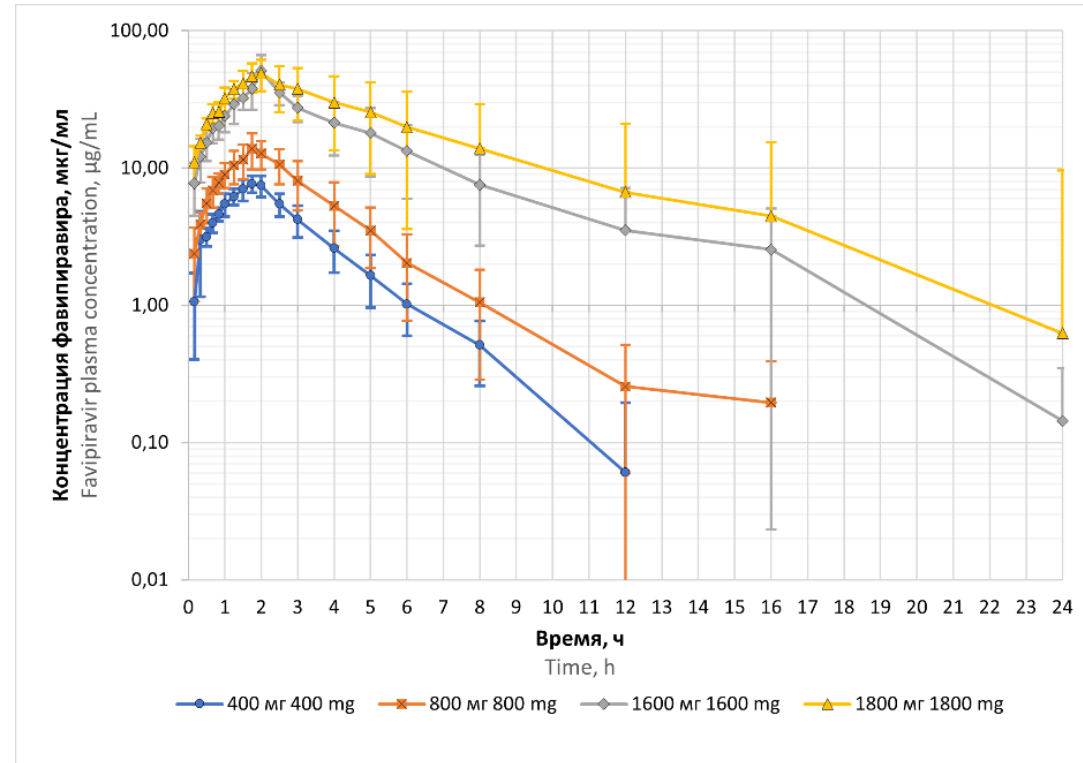


Хроматограмма модельного образца плазмы крови с концентрацией фавипиравира 10 мкг/мл

# Изучение ФК фавипиравира



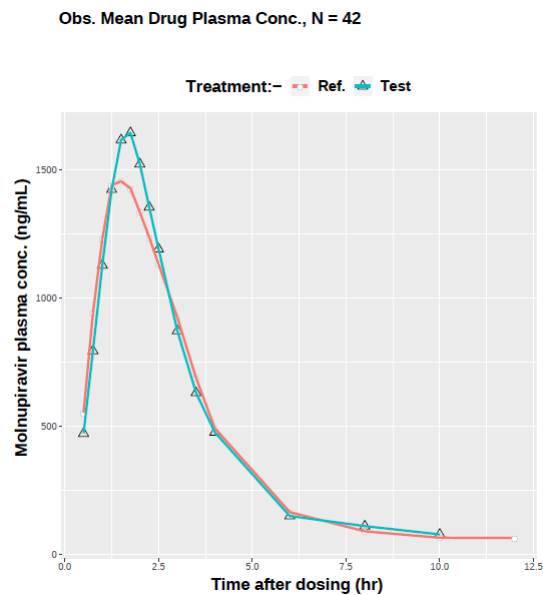
Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах) фавипиравира после однократного введения препарата



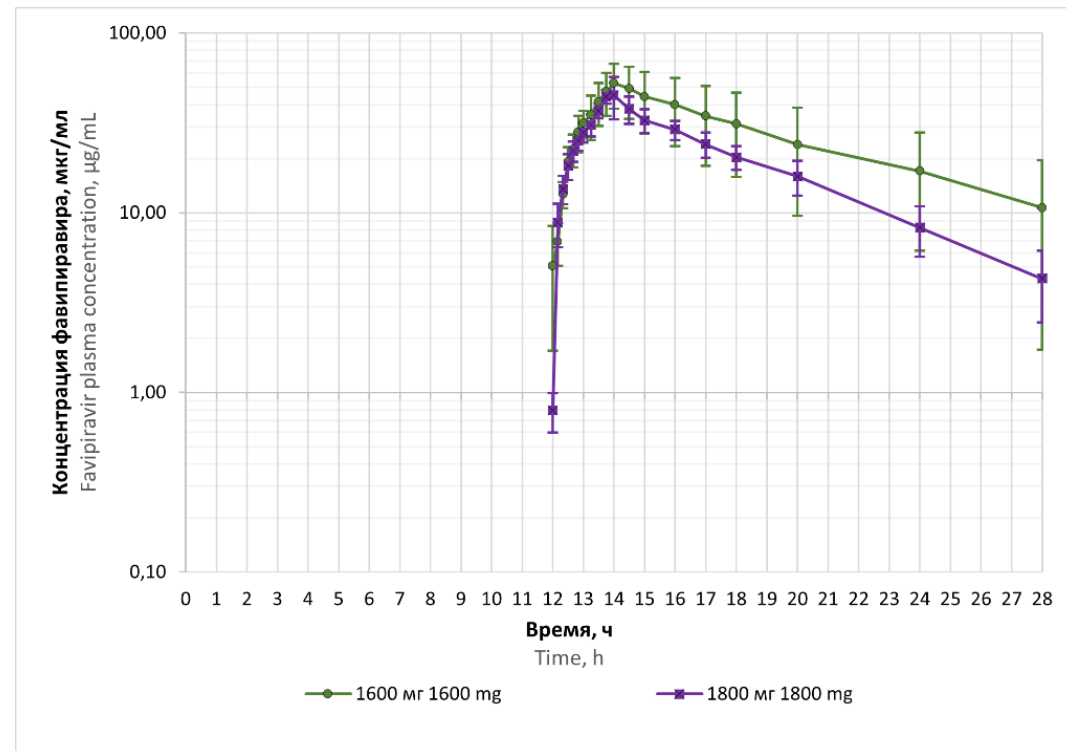
Усредненные фармакокинетические профили (в лог-линейных координатах) фавипиравира после однократного введения препарата



# Изучение ФК фавипиравира

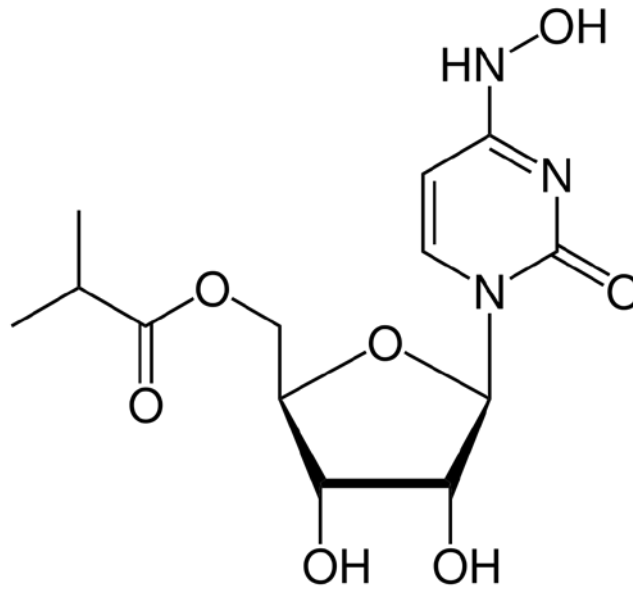


Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах) фавипиравира после двукратного введения препарата

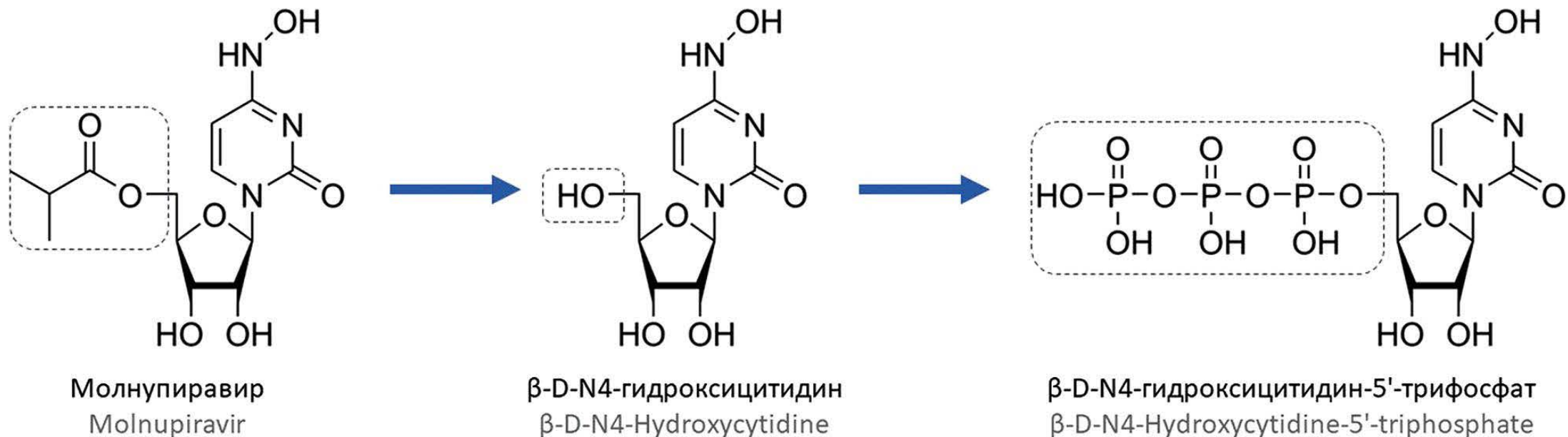


Усредненные фармакокинетические профили (в лог-линейных координатах) фавипиравира после двукратного введения препарата

# Молнупиравир



((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-(4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl isobutyrate

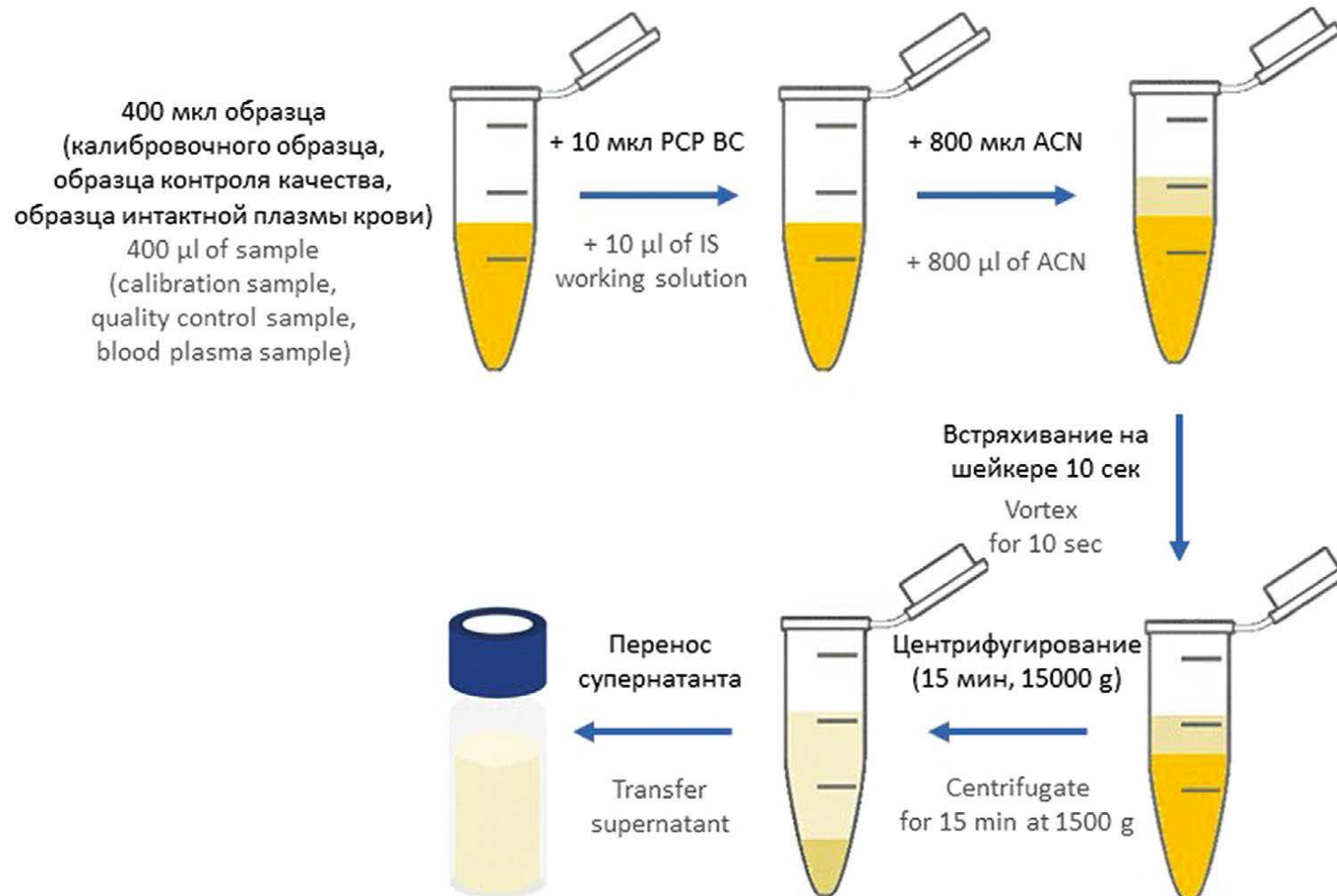


- *Parsons T.L., Kryszak L.A., Marzinke M.A. Development and validation of assays for the quantification of  $\beta$ -D-N4-hydroxycytidine in human plasma and  $\beta$ -D-N4-hydroxycytidine-triphosphate in peripheral blood mononuclear cell lysates //Journal of Chromatography B. – 2021. – T. 1182. – C. 122921.*
- *Amara A. et al. The development and validation of a novel LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of Molnupiravir and its metabolite  $\beta$ -d-N4-hydroxycytidine in human plasma and saliva //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2021. – T. 206. – C. 114356.*

## Особенности исследования:

- Впервые исследовалась данная комбинация
- Включены в Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)» (утв. Минздравом России) в виде монопрепаратов
- Совместное применение молнупиравира и фавипиравира является возможным, поскольку оба препарата обладают высокой биодоступностью при пероральном введении
- Отмечается, что при совместном приеме с фавипиравиром возможно применять молнупиравир в более низкой дозе

# Разработка методики определения фавипиравира в плазме крови человека



# Разработка методики определения фавипиравира в плазме крови человека

**Хроматограф:** Высокоэффективный жидкостной хроматограф Shimadzu LCMS-8040 с масс-селективным детекторов (тройной квадруполь)

**Пробоподготовка:** осаждение белков плазмы ацетонитрилом

**НФ:** Shim-pack GWS C18, 150 . 4,6 мм, 5 мкм

**ПФ:** 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде с прибавлением 0,08% аммиака/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле с прибавлением 0,08% аммиака

**Режим элюирования:** градиентный

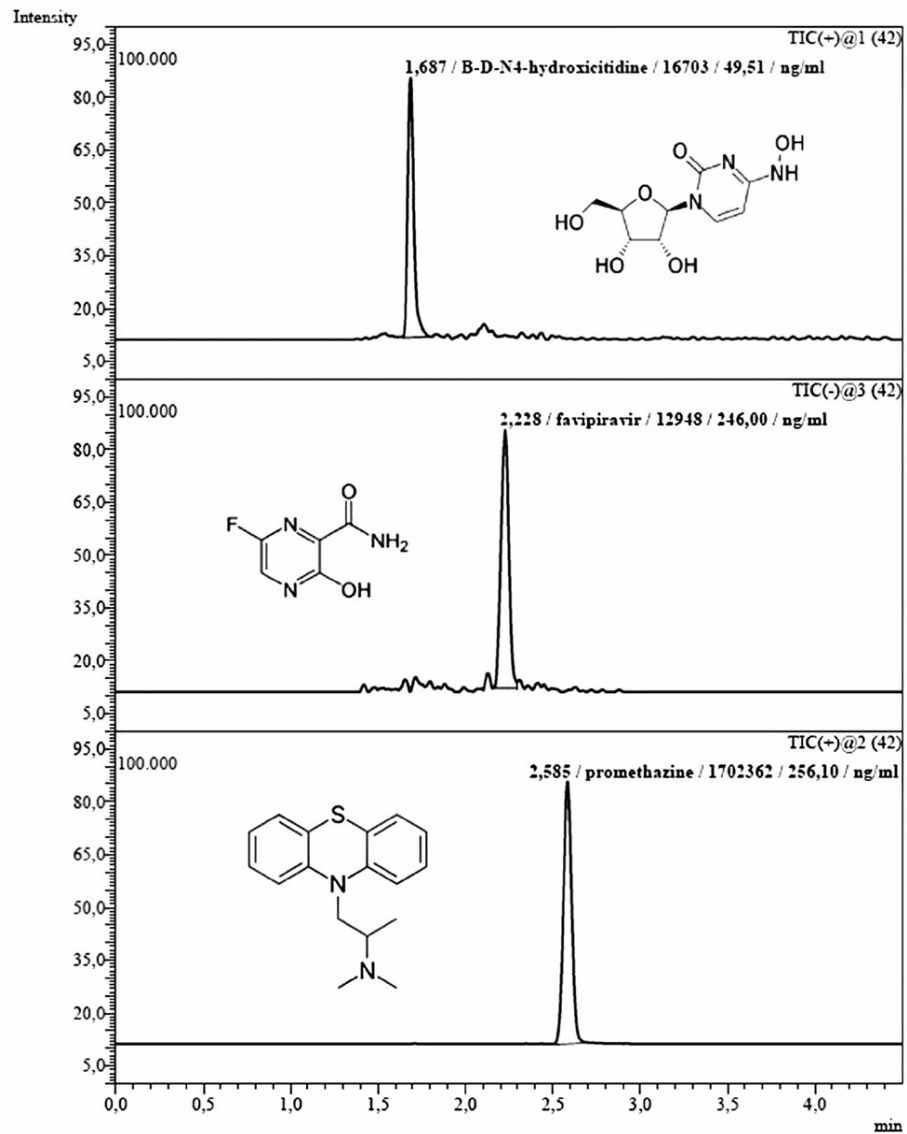
**Объём ввода:** 20 мкл

**Время хроматографирования:** 4,5 мин

**Детектирование:** ФАВ: 156,15 → 65,95, 156,15 → 85,00, 156,15 → 113,10

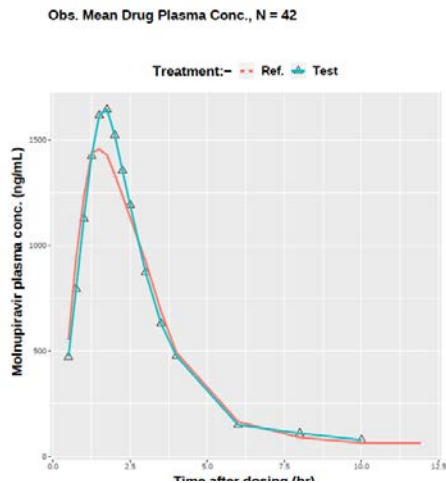
ГЦТ: 260,00 → 82,10, 260,00 → 111,00, 260,00 → 127,95

ПРОМ: 285,05 → 198,05

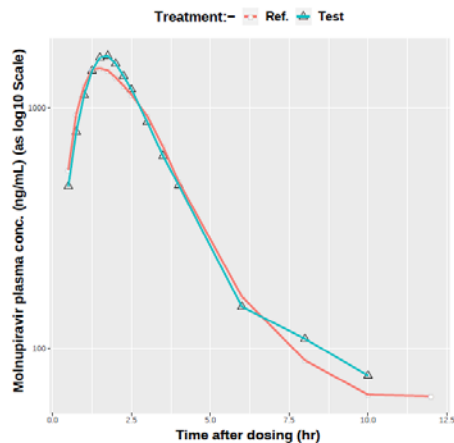


Хроматограмма модельного образца плазмы крови с концентрацией ФАВ 250 нг/мл, ГЦТ 50 нг/мл

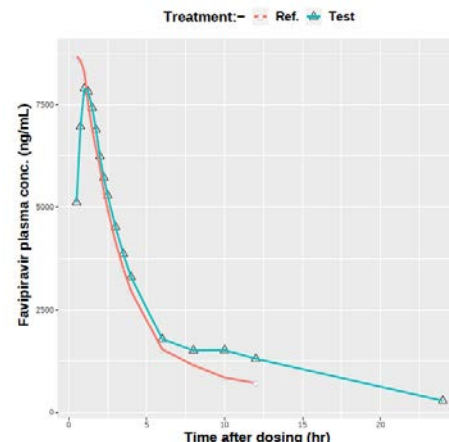
# Изучение ФК фавипиравира+молнупиравира (таблетки, 400+400 мг)



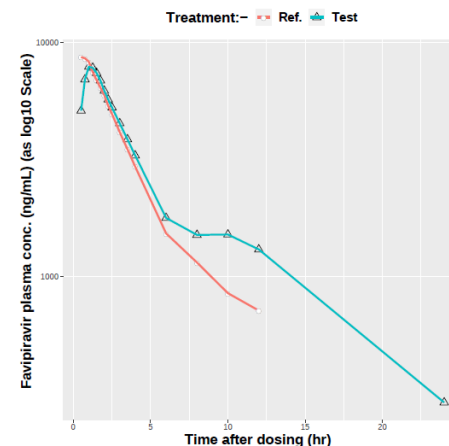
Obs. Mean Drug Plasma Conc. (as log10 Scale), N = 42



Obs. Mean Drug Plasma Conc., N = 42



Obs. Mean Drug Plasma Conc. (as log10 Scale), N = 42

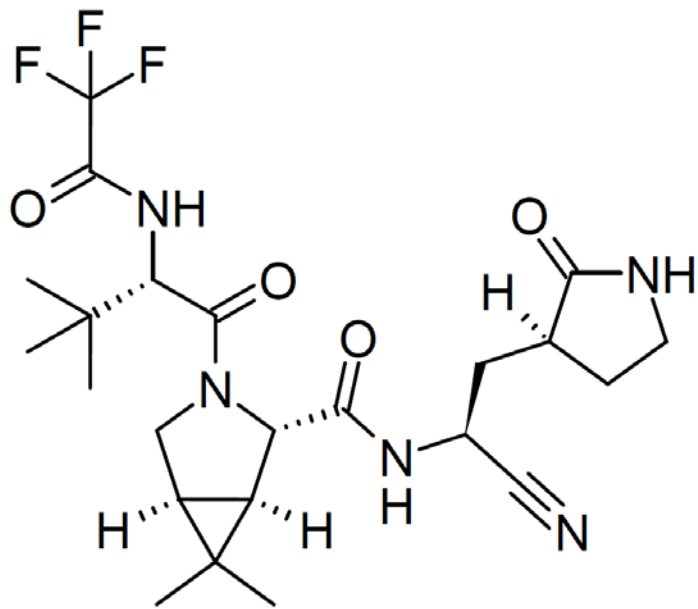


Усредненные фармакокинетические профили (в линейных и лог-линейных координатах) β-D-N4-гидроксицитидина

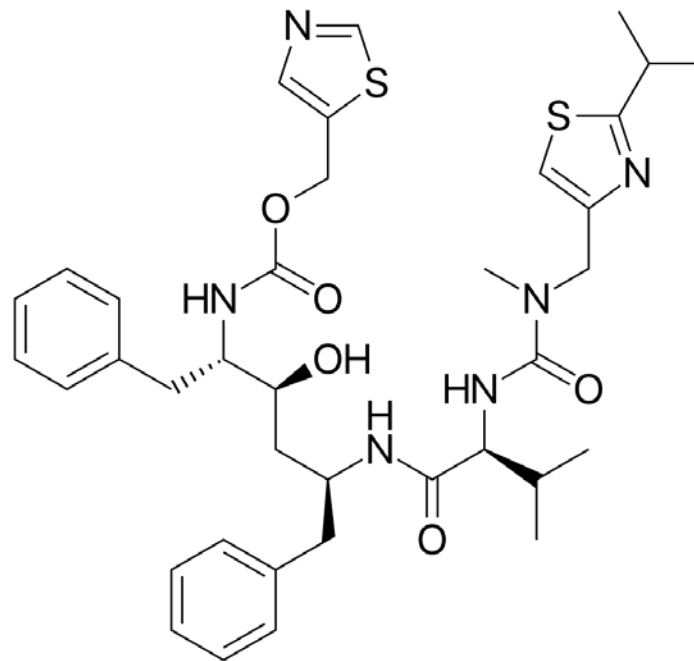
Усредненные фармакокинетические профили (в линейных и лог-линейных координатах) фавипиравира



## Нирматрелвир

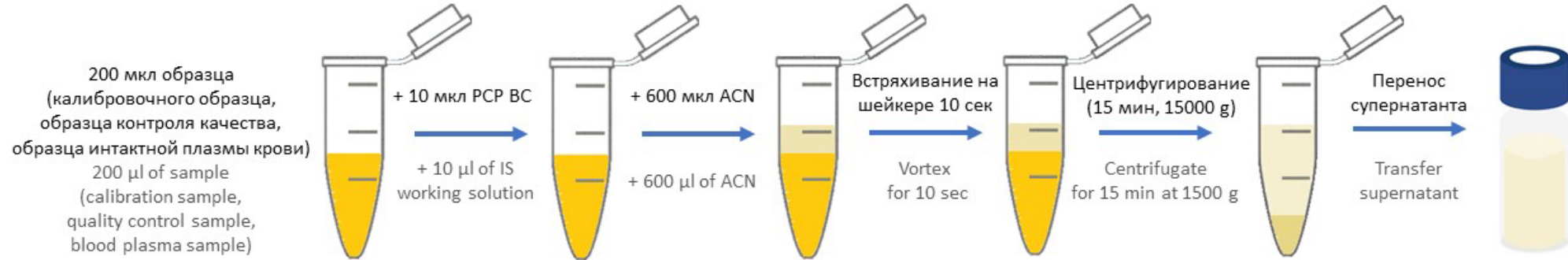


## Ритонавир



- Оригинальный препарат Паксловид® (Pfizer)
- Комбинация включена в клинические рекомендации МЗ РФ
- В России выпускается несколько препаратов: Скайвир® , Миробивир® и т.п.
- Первые ФК-исследования комбинации в России проводились в ООО ЦФА

# Разработка методики определения нирматрелвира и ритонавира в плазме крови человека



## Разработка методики определения $\beta$ -4- гидроксицитидина в плазме крови человека

**Хроматограф:** Высокоэффективный жидкостной хроматограф Nexera XR с тандемным масс-спектрометрическим детектором LCMS-8040

**Пробоподготовка:** осаждение белков плазмы ацетонитрилом

**НФ:** Phenomenex Luna C18, 50x2,0 мм, 5 мкм

**ПФ:** 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле

**Режим элюирования:** градиентный

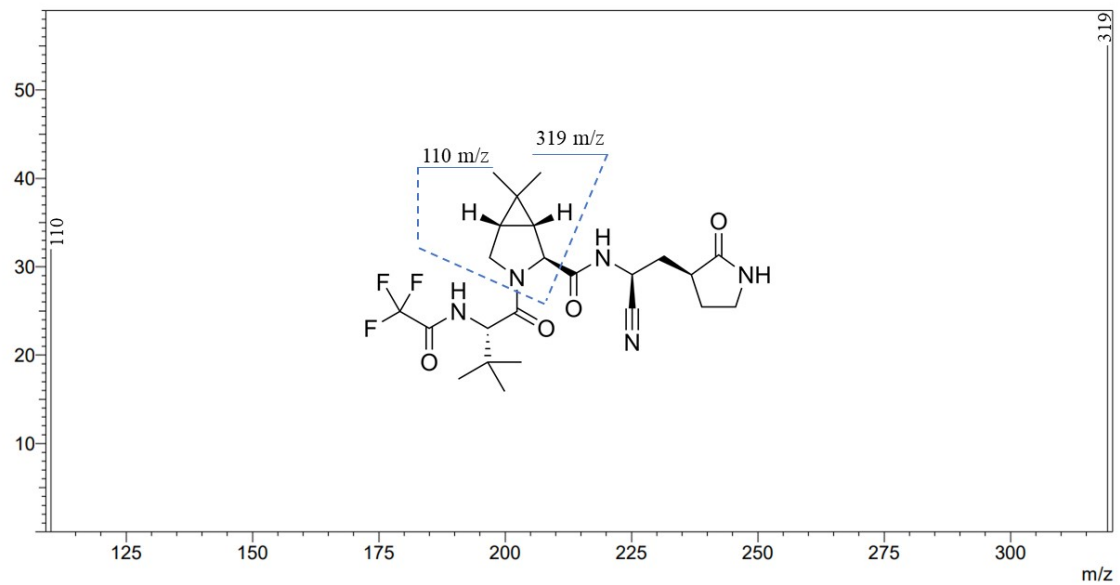
**Объём ввода:** 1 мкл

**Время хроматографирования:** 4 мин

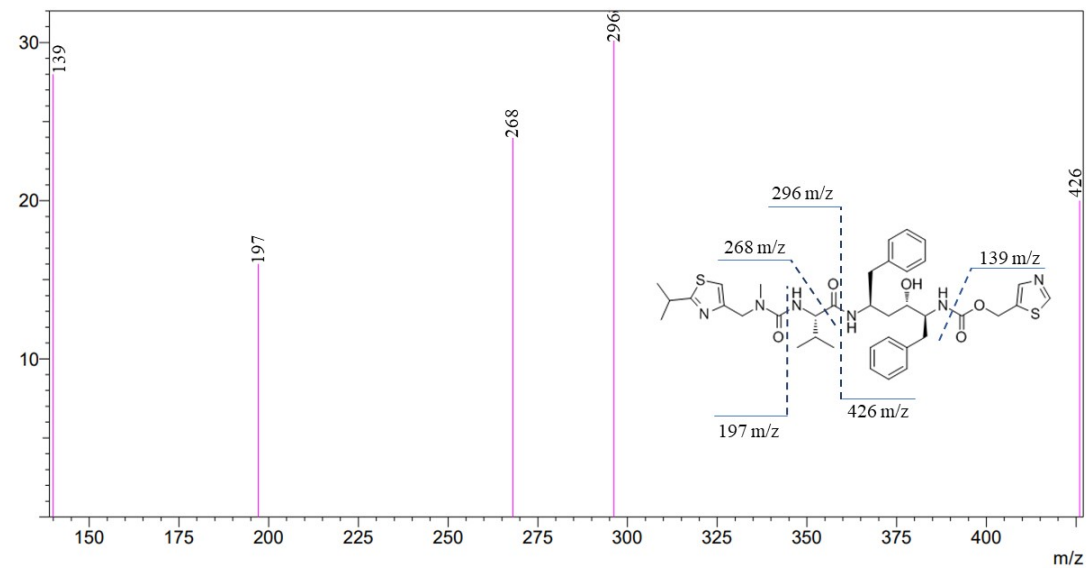
**Детектирование:** НИР: 499,90 → 110,10, 499,90 → 319,20

РИТ: 720,90 → 426,00, 720,90 → 296,20, 720,90 → 268,10, 720,90 → 197,10, 720,90 → 139,90

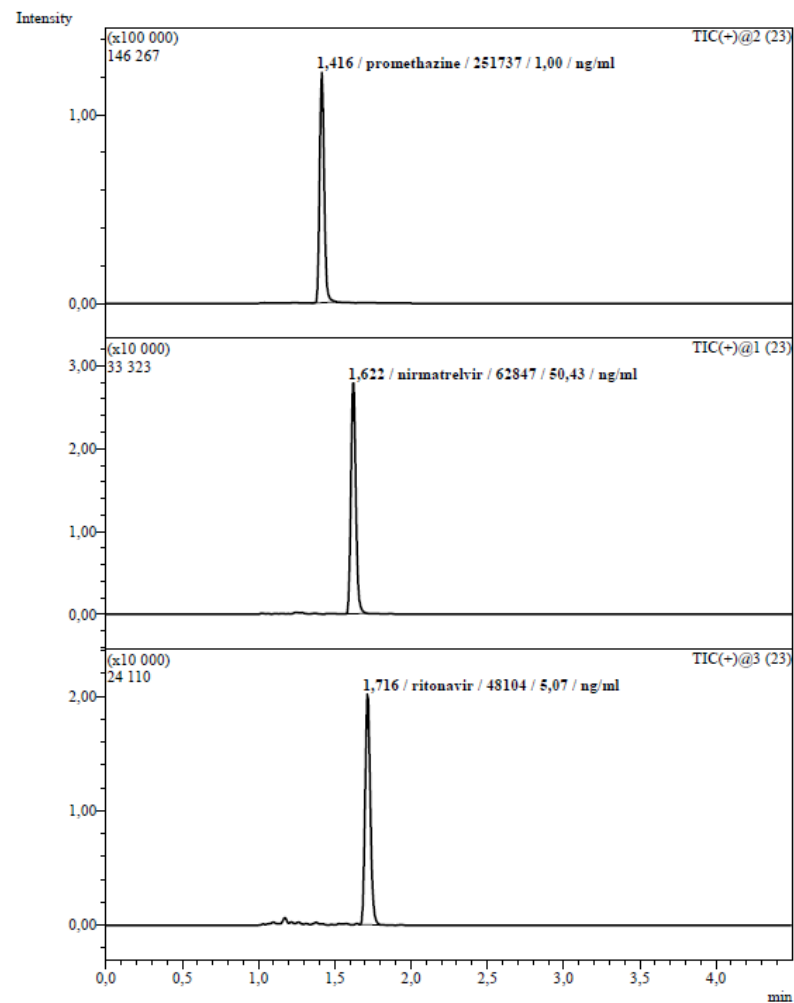
ПРОМ: 285,15 → 198,05



Предполагаемые пути фрагментации нирматрелвира

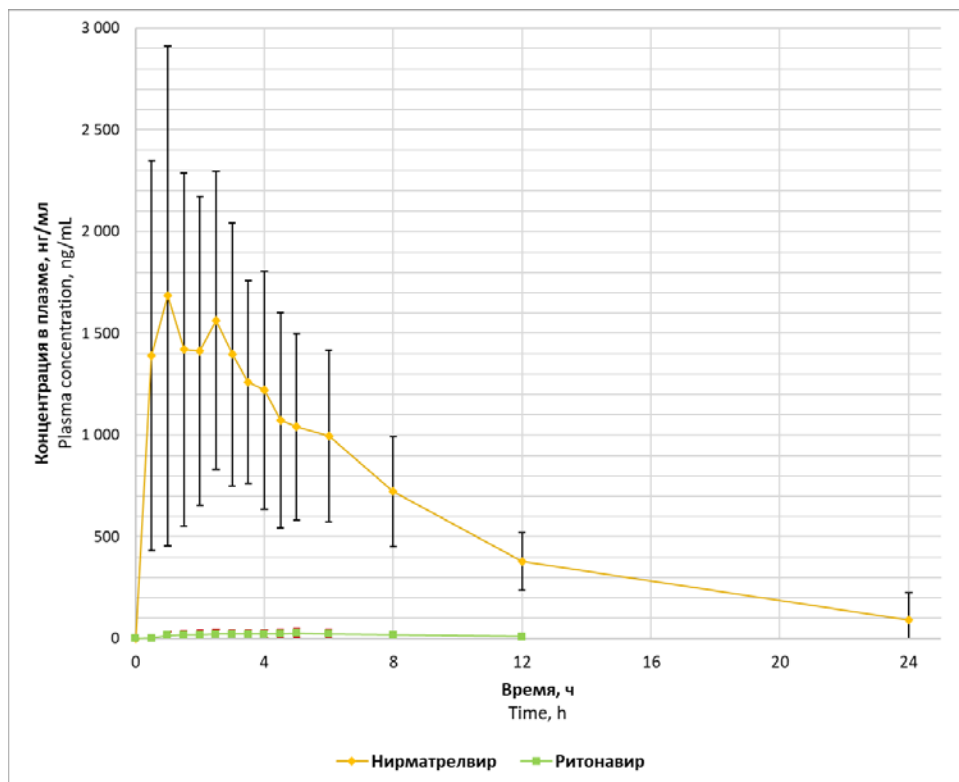


Предполагаемые пути фрагментации ритонавира

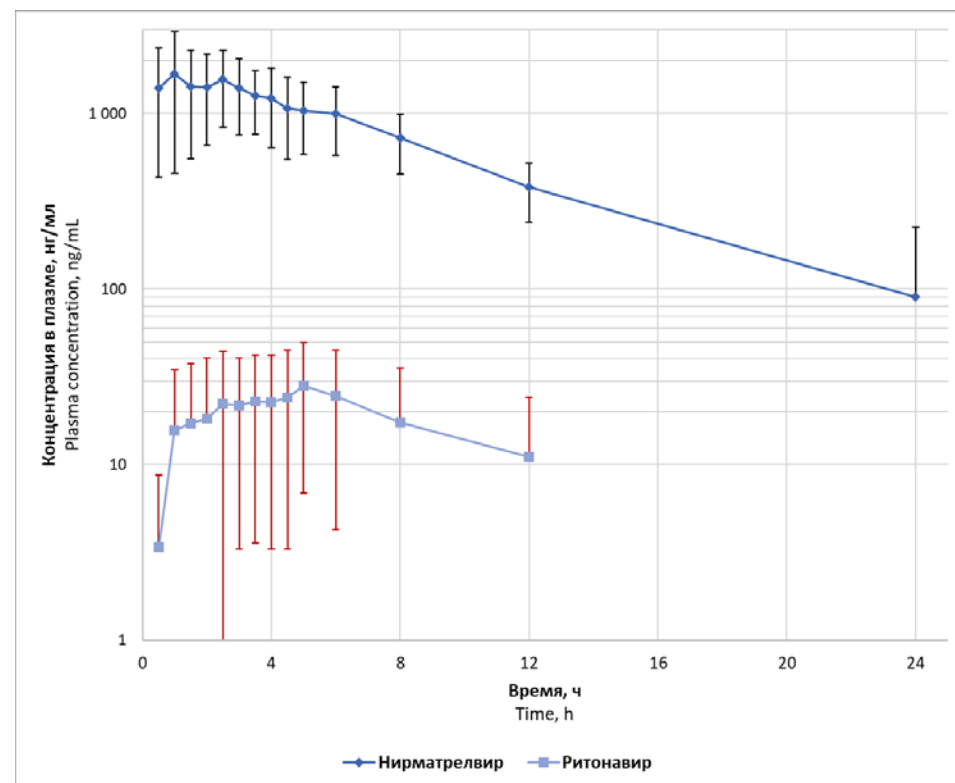


Хроматограмма модельного образца плазмы крови с концентрацией НИР 50 нг/мл, РИТ 5 нг/мл

## Изучение ФК нирматрелвира+ритонавира (таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 300+100 мг)

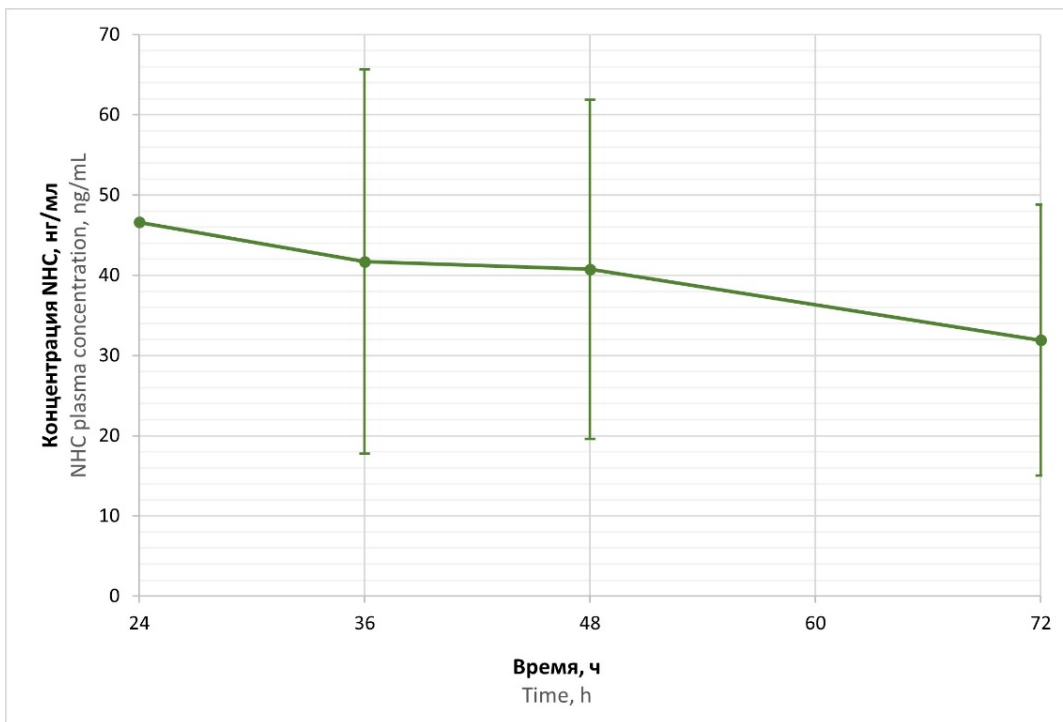


Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах) нирматрелвира и ритонавира после однократного приёма

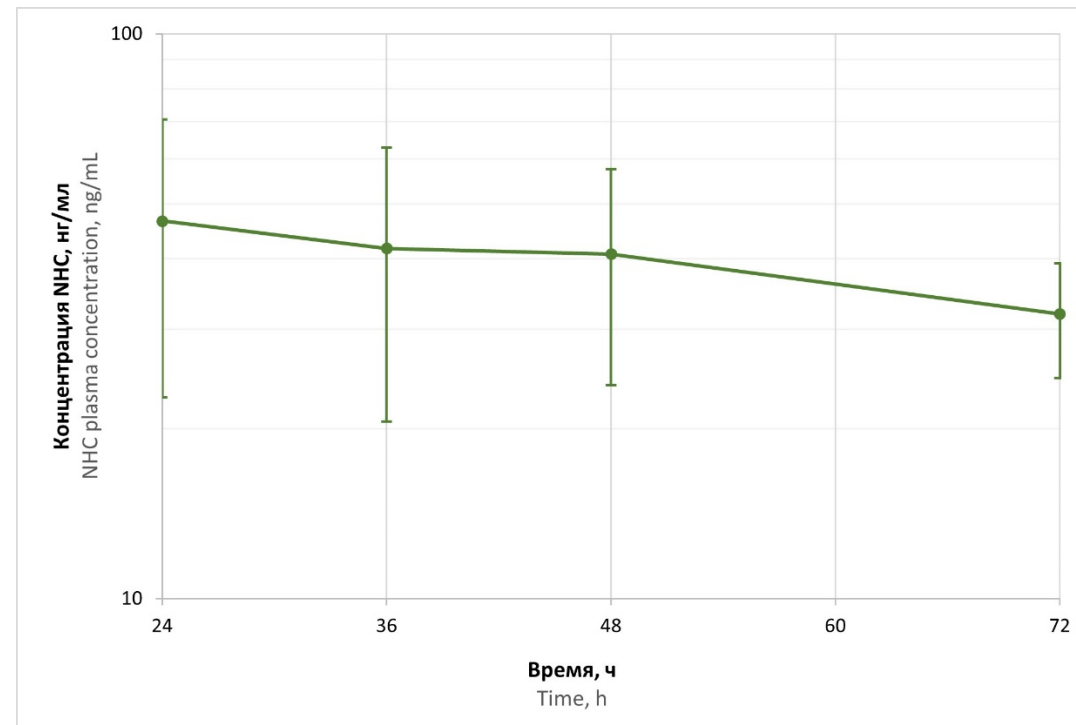


Усредненные фармакокинетические профили (в лог-линейных координатах) нирматрелвира и ритонавира после однократного приёма

# Изучение ФК молнупиравира



Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах) молнупиравира после двукратного приёма препарата (капс., 800 мг)



Усредненные фармакокинетические профили (в лог-линейных координатах) молнупиравира после двукратного приёма препарата (капс., 800 мг)

**Выражаю благодарность всей команде ООО «ЦФА»,**

**Спасибо за внимание!**