Минимальная стоимость производства новых лекарственных средств для лечения COVID-19

Авторы: Andrew Hill[1], Junzheng Wang[2], Jacob Levi[2], Joseph Fortunak[3], Katie Heath[4]

1. Department of Translational Medicine, University of Liverpool, UK
2. Faculty of Medicine, Imperial College London, UK
3. Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Howard University, Washington, USA
4. Burnet Institute, Melbourne, Australia

Контакты для обратной связи:

Dr Andrew Hill PhD

Department of Translational Medicine

University of Liverpool,

70 Pembroke Place

Liverpool L69 3GF, UK

Email: microhaart@aol.com

Аннотация

Введение: «Перепрофилирование» на лечение COVID-19 существующих лекарственных средств для других заболеваний имеет жизненно важное значение для снижения уровня смертности и борьбы с пандемией. Выявлено несколько перспективных лекарственных средств, находящихся на различных стадиях клинических испытаний по всему миру. Если будет подтверждена их эффективность, для обеспечения справедливого доступа к ним, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов, важно будет быстро организовать массовое производство по доступным ценам.

Методы: Минимальная стоимость производства оценивалась на основании стоимости активных фармацевтических ингредиентов с использованием установленной методологии, которая имела высокую точность прогнозирования в том числе в отношении лекарственных средств от гепатита С и ВИЧ. Данные были взяты из глобальных записей учета экспортных поставок или результатов анализа маршрута химического синтеза. Расчетная стоимость сопоставлялась с ценами в ряде стран, по которым имеются данные.

Результаты: Минимальная расчетная стоимость производства составила 0,93 долл. США в день для ремдесивира, 1,45 долл. США в день для фавипиравира, 0,08 долл. США в день для гидроксихлорохина, 0,02 долл. США в день для хлорохина, 0,10 долл. США в день для азитромицина, 0,28 долл. США в день для лопинавира /ритонавира, 0,39 долл. США в день для софосбувира/даклатасвира и 1,09 долл. США в день для пирфенидона. Стоимость производства варьировалась от 0,30 долл. США до 31 долл. США за курс лечения (10-28 дней). Текущие цены на эти лекарственные средства значительно выше, особенно в США.

Выводы: если перепрофилированные лекарственные средства продемонстрируют эффективность в борьбе с COVID-19, их рентабельное производство можно организовать по очень низкой цене, значительно меньше текущих цен. Оценка минимальной стоимости производства позволит укрепить позиции в ценовых переговорах и поможет обеспечить доступ к жизненно важным лекарственным средствам для лечения COVID-19 по низким ценам во всем мире.

Ключевые слова:

SARS-CoV2, COVID-19, цены на лекарственные средства, доступ к лекарственным средствам

Введение

Поскольку пандемия атипичной пневмонии SARS-CoV2 продолжает нарастать, исследователи во всем мире срочно ищут новые методы лечения для предотвращения новых случаев инфицирования, лечения уже инфицированных пациентов или снижения тяжести течения заболевания. Эффективная вакцина может стать широкодоступной только в конце 2021 года, даже если испытания будут успешными (1).

В настоящее время проводятся клинические испытания по «перепрофилированию» для лечения COVID-19 лекарственных средств, обычно назначаемых при других заболеваниях (2, 3). Такой подход (4), предусматривающий использование существующих соединений, ведет к сокращению сроков разработки и снижению затрат и является крайне выгодным в сравнении с поиском новых лекарственных средств в условиях пандемии, когда время имеет существенное значение.

К противовирусным препаратам относятся ремдесивир, нуклеотидный аналог противовирусного препарата, используемый в прошлом экспериментально, но безуспешно для лечения лихорадки Эбола (5-8), фавипиравир, используемый для лечения гриппа (9), лопинавир/ритонавир, ингибитор протеазы ВИЧ (10, 11), хлорохин и гидроксихлорохин, противомалярийные препараты (12-14), а также софосбувир и даклатасвир, противовирусные препараты прямого действия (15). Все они являются препаратами-кандидатами. Кроме того, в клинических испытаниях оцениваются лекарственные средства для улучшения работы легких и уменьшения воспаления, такие как пирфенидон (16, 17) и тоцилизумаб (18, 19).

Большинство клинических испытаний, о которых до сих пор сообщалось, являются небольшими пилотными исследованиями, зачастую нерандомизированными, что затрудняет интерпретацию имеющихся данных. Результаты рандомизированных испытаний перепрофилированных лекарственных средств должны стать доступными с мая 2020 года. Имеется потенциал для быстрого наращивания производства наиболее перспективных лекарственных средств в случае успешности таких испытаний. Профили безопасности этих лекарственных средств уже установлены по результатам клинических испытаний для других заболеваний, поэтому их производство может быть быстро развернуто для лечения COVID-19, пока не станут доступными вакцины.

Странам с низким и средним уровнем доходов потребуется доступ к этим лекарственным средствам по минимальным ценам, чтобы обеспечить лечением всех нуждающихся. Даже в странах с высоким уровнем доходов уровень заболеваемости может быть настолько высоким, что также может потребоваться доступ к лекарственным средствам по

минимальной цене. Эпидемия ВИЧ была взята под контроль путем массового лечения антиретровирусными препаратами во всем мире при очень низкой удельной себестоимости. Крупные спонсорские организации, такие как Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией (GFATM) и Чрезвычайный план президента США по борьбе со СПИДом (PEPFAR), заказывают лекарственные средства для лечения более 20 миллионов людей, живущих с ВИЧ, по ценам, близким к себестоимости (20, 21). Эта система позволяет странам с низким и средним уровнем доходов получить доступ к высококачественным лекарственным средствам по приемлемым ценам.

Минимальную стоимость производства лекарственных средств можно оценить, рассчитав стоимость активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), которая суммируется с затратами на вспомогательные вещества, лекарственную форму, упаковку и маржей прибыли, чтобы определить цену «готового лекарственного средства» (ГЛС) – препарата, готового к использованию. Для этих расчетов установлены методы, с помощью которых была достоверно предсказана минимальная стоимость лекарственных средств для лечения гепатита С (22, 23) и других заболеваний (24, 25). Цель этого анализа заключалась в применении тех же расчетов к новым препаратам-кандидатам для лечения COVID-19.

Методы

Ведущие препараты-кандидаты для лечения COVID-19 были отобраны на основании последних результатов и анализа текущих клинических испытаний (2, 8, 10-12, 15, 17-19, 26-33). Отобранные лекарственные средства включали ремдесивир, фавипиравир, лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, хлорохин, азитромицин, пирфенидон, тоцилизумаб и софосбувир/даклатасвир. В настоящее время все они оцениваются в рамках рандомизированных испытаний, результаты которых ожидаются в период с мая по сентябрь 2020 года.

Методы, используемые для оценки минимальной стоимости производства, были описаны ранее (24, 25). Вкратце, мы проанализировали затраты на экспорт АФИ из Индии, используя доступную в режиме реального времени поисковую базу данных Панджива (Panjiva) (34), которая показывает детали всех поставок АФИ с количеством и стоимостью за килограмм. Мы использовали все доступные данные по стоимости каждого АФИ для лекарственных средств, найденные на Пандживе, за исключением поставок объемом менее 1 килограмма, а также самые низкие и самые высокие 15% результатов, основанных на ценах за килограмм. В наших расчетах был учтены 5-процентные потери АФИ при таблетировании, а также использованы конверсионные затраты в размере 0,01 долл. США за таблетку. Множитель, основанный на массе АФИ, был применен для учета цены на вспомогательные вещества, которые являются дополнительными веществами, необходимыми для преобразования АФИ в ГЛС. Наша расчетная стоимость АФИ предполагает, что производство осуществляется производителем дженериков АФИ, где

сопутствующие расходы на капитальные вложения, накладные расходы и расходы на трудовые ресурсы не так высоки, как у производителей оригинального препарата.

Этот метод применялся только к мелкомолекулярным препаратам. Кроме того, при оценке стоимости лекарственной формы отдельно учитывался ремдесивир, вводимый внутривенной инфузией.

Добавлена маржа прибыли в размере 10% и индийские налоги в размере 27% от прибыли. Эти результаты были перепроверены путем сравнения со второй базой данных АФИ «Фармакомпас» (Pharmacompass) (35), которая отображала записи только до 2016 года. Панджива была выбрана для получения актуальных данных в режиме реального времени о поставках и стоимости. Расчет делался исходя из объема 1000 кг АФИ для каждого соединения.

Данные о производстве АФИ отсутствовали по трем лекарственным средствам – ремдесивир, фавипиравир и тоцилизумаб. Для первых двух себестоимость АФИ оценивалась на основе опубликованных маршрутов химического синтеза (6, 7, 36, 37). Поскольку ремдесивир вводится внутривенной инфузией, стоимость производства была скорректирована с учетом стоимости инъекций в соответствии с установленным методом, используемым для Перечня основных лекарственных средств ВОЗ (24). Отследить стоимость АФИ для моноклонального антитела тоцилизумаба не представлялось возможным, поэтому мы отслеживали цены в ряде стран, в частности в развивающихся странах, в качестве основы для расчета минимальной стоимости.

Затраты на подачу документов в регуляторные органы и получение разрешений часто являются существенными дополнительными расходами при первоначальном использовании лекарственных средств в любой конкретной стране. Все лекарственные средства, проанализированные в данном исследовании, за исключением ремдесивира, были одобрены для лечения по некоторым показаниям во всех странах, но лишь немногие из них одобрены для лечения COVID-19. Ремдесивир – это исследуемый препарат, не имеющий каких-либо предварительных разрешений от регуляторных органов, но его профиль безопасности был оценен как благоприятный по результатам клинических испытаний для лечения лихорадки Эбола.

Фавипиравир одобрен для лечения гриппа в Японии с 2014 года (9), а в Китае – с марта 2020 года. Он также был одобрен для использования в исследовательских целях (Китай и Италия) для лечения COVID-19 в марте 2020 года. Мы не включили в анализ затраты или сроки, связанные с получением разрешений регуляторных органов на применение этих лекарственных средств. В нашем анализе мы предполагаем, что ВОЗ и другие

влиятельные регуляторные органы будут сотрудничать для определения путей использования этих лекарственных средств, которые не включают в себя дополнительные финансовые расходы или получение регистрационных удостоверений.

Затем минимальная стоимость производства была сопоставлена с опубликованными ценами на каждое лекарственное средство в ряде стран: США, Великобритания, Франция, Швеция, ЮАР, Индия, Бангладеш, Малайзия, Пакистан, Египет и Китай (38-51), чтобы получить репрезентативную выборку цен в странах с разным уровнем экономического развития. Для согласования данных мы выбрали единый источник по каждой стране, который будет использоваться для поиска всех цен на лекарственные средства в пределах этой страны, с учетом организации данных и предполагаемой надежности. Данные в выбранных нами странах были доступны не для всех лекарственных средств, включенных в исследование. В некоторых странах использовались вебсайты интернет-аптек, поскольку национальные базы данных были недоступны. При наличии нескольких цен в одной базе данных выбиралась самая низкая цена.

Доступные данные о клинических испытаниях по каждому лекарственному средству были собраны в результате изучения литературы, вебсайта clinicaltrials.gov и Китайского реестра клинических испытаний. Были включены результаты пилотных исследований, а также программы запланированных клинических испытаний и ожидаемые даты их завершения.

Результаты

Прогнозная стоимость производства и самые высокие/самые низкие доступные цены на все анализируемые лекарственные средства приведены в Таблице 1, а химическая структура всех лекарственных средств показана на Рис.3.

Ремдесивир

Ремдесивир (ранее GS-5374) оценивался для лечения атипичной пневмонии SARS и лихорадки Эбола (5, 7). В настоящее время проводится пять рандомизированных исследований ремдесивира для SARS-CoV2, первые результаты которых ожидаются в конце апреля. В настоящее время оценивается 10-дневный курс лечения. Доза ремдесивира составляет 200 мг в первый день и 100 мг в день в последующие дни. Ремдесивир вводится внутривенной инфузией. Одной метрической тонны ремдесивира для АФИ достаточно, чтобы произвести 900 000 курсов лечения, без учета потерь, связанных с лекарственной формой.

На основе анализа опубликованного маршрута химического синтеза второго поколения и предполагаемых накладных расходов, таких как коэффициент использования

оборудования в час и затраты на рабочую силу индийского производителя дженериков, стоимость АФИ была оценена в 4000 долл. США за килограмм (6, 7) для 100-килограммовых серий, произведенных без капитальных вложений в специальных производственных мощностях, предназначенных для производства ремдесивира. Таким образом, 10-дневный курс лечения обойдется в 4,80 долл. США на пациента. После корректировки с учетом затрат на лекарственную форму (и прогнозируемых в ходе приготовления лекарственной формы 20% потерь), стоимости флаконов, маржи прибыли и налогов расчетная стоимость лечения составила 9 долл. США на пациента. Стоимость в день оценивается в 0,93 долл. США.

Для внутривенной инфузии требуются дополнительные расходы на физраствор, оцениваемые в 4 долл. США за инфузию (52), оборудование, такое как шприц, стерилизованная вода для разведения и капельница, а также трудозатраты, связанные с введением инфузии медицинским работником. Стоимость этих дополнительных компонентов, скорее всего, будет выше, чем расчетная стоимость самого лекарственного средства. Она не включена в наш расчет стоимости.

Фавипиравир

В основном рандомизированном исследовании фавипиравира оценивалось лечение до 10 дней в сравнении с другим лекарственным средством для лечения гриппа, умифеновиром, у 240 пациентов. После 7 дней лечения частота клинического выздоровления составила 71% для фавипиравира против 56% для умифеновира ($p<0,02$). Восстановление после лихорадки также происходило быстрее у пациентов, лечившихся фавипиравиром ($p<0,001$), но между группами лечения не было разницы в отношении частоты вспомогательной кислородной терапии и неинвазивной механической вентиляции легких (31).

Во втором, нерандомизированном исследовании в Китае оценивалось 14-дневное лечение либо фавипиравиром, либо лопинавиром/ритонавиром. Медианное время до элиминации вируса было значительно меньше в группе лечения фавипиравиром (4 дня) по сравнению с группой лечения лопинавиром/ритонавиром (11 дней, $p<0,001$) (32).

Доза фавипиравира составляет 600 мг дважды в день. Таким образом, метрическая тонна фавипиравира обеспечивает около 59 000 курсов лечения. Стоимость АФИ была оценена примерно в 1000 долл. США/кг на основе анализа маршрута химического синтеза (36, 37). Это простая молекула для синтеза: несколько основных этапов больше похожи на процессы производства чистых химикатов, чем на фармацевтические препараты.

Структура представляет собой 6-фторзамещенный 3-гидроксипиразин-2-карбоксамид.

С учетом 14-дневного курса лечения, стоимость АФИ составляет 16,80 долл. США. После корректировки с учетом потерь, затрат на лекарственную форму, упаковку и маржи прибыли расчетная стоимость составила 20 долл. США за 14-дневный курс лечения, или 1,45 долл. США в день. В конце февраля фавипиравир поступил в продажу в Китае по 231 долл. США за курс лечения, согласно объявлению Центра торговли государственными ресурсами провинции Шаньдун (53).

Лопинавир/ритонавир

Стандартная доза лопинавира/ритонавира составляет 400/100 мг дважды в день. Лопинавир/ритонавир оценивался в двух опубликованных исследованиях атипичной пневмонии SARS-CoV2 (11). В этих исследованиях между лопинавиром/ритонавиром (лечение в течение 14 дней) и контрольным лечением не было выявлено никакой разницы в показателях эффективности. Обзор статей на основе стандартизованного анализа, проведенный Всемирной организацией здравоохранения, не выявил никаких четких доказательств эффективности лопинавира/ритонавира. Но на момент проведения обзора имелось очень мало клинических испытаний для оценки (10). Неясно, будет ли этот ингибитор протеазы ВИЧ работать на более ранней стадии атипичной пневмонии SARS-CoV2, или он будет использоваться в комбинации с другими препаратами. Результаты других клинических испытаний ожидаются в период с июня по август 2020 года.

Расчетная стоимость производства составляет 3,09 долл. США на курс лечения, исходя из стоимости АФИ в размере 233 долл. США за килограмм для лопинавира и 212 долл. США за килограмм для ритонавира. После учета потерь, затрат на лекарственную форму, упаковку и маржи прибыли расчетная стоимость производства комбинированного препарата составляет 4 долл. США за 14-дневный курс или 0,28 долл. США в день.

Поиски в отдельных национальных базах данных, а также в интернет-аптеках позволили получить диапазон цен в пределах от 503 долл. США в Соединенных Штатах до 15 долл. США в Южной Африке за 14-дневную дозу. Кроме того, лопинавир/ритонавир также доступен через Глобальный фонд для ряда стран с низким и средним уровнем доходов со средней стоимостью 9 долл. США за 14-дневный курс (54).

Гидроксихлорохин и хлорохин

Прогнозируется, что в лабораторных условиях гидроксихлорохин проявит более высокую

активность против COVID-19 по сравнению с хлорохином (12). В недавнем параллельно-групповом, рандомизированном китайском исследовании в Ухане (26) у 62 пациентов обнаружили, что лечение гидроксихлорохином в дозе 400 мг в день привело к более быстрому ослаблению симптомов (нормализации температуры и ослаблению кашля) в группе лечения (n=31) после пяти дней лечения, и у большой доли пациентов с пневмонией (80,6% против 54,8%) улучшилось состояние.

В другом китайском рандомизированном исследовании в Шанхае (27) у 30 пациентов также использовали 400 мг в день в группе лечения, но не обнаружили статистически значимых различий в клинических данных, симптоматических или рентгенологических улучшениях между группами лечения на пятый день. Авторы подчеркивают необходимость проведения гораздо более масштабных и более эффективных испытаний для получения достоверных выводов.

Для гидроксихлорохина используются различные протоколы дозирования, в том числе 600 мг в день в небольшом открытом нерандомизированном французском исследовании Готрета и др. (Gautret et al) (n=26), в котором предполагается, что гидроксихлорохин имеет повышенную эффективность (28). Поэтому для нашего анализа мы выбрали 400 мг в сутки, что было наиболее часто используемой дозировкой. Это также верхняя рекомендуемая доза по Британскому национальному формуляру (BNF) для существующих показаний (38).

Для гидроксихлорохина стоимость АФИ за килограмм составляет 140 долл. США/кг, при этом 14-дневная эквивалентная доза АФИ стоит 0,78 долл. США. После корректировки с учетом затрат на лекарственную форму, упаковку и маржи прибыли окончательная стоимость составила 1 долл. США за 14-дневный курс лечения (0,08 долл. США в день). В общемировом масштабе цены на 14-дневный курс лечения варьируются в диапазоне от 19 долл. США в Китае до всего лишь 2 долл. США за 14-дневный курс лечения в Индии.

Для хлорохина стоимость АФИ составляет 49 долл. США/кг по данным Пандживы. Таким образом, 14-дневный эквивалентный курс АФИ будет стоить 0,11 долл. США с учетом эквивалентной дозы 155 мг в день хлорохиновой основы. После корректировки с учетом потерь, затрат на лекарственную форму, упаковку и маржи прибыли окончательная стоимость составила 0,30 долл. США за 14-дневный курс лечения хлорохином, что эквивалентно 0,02 долл. США в день.

Доступные цены варьируются в диапазоне от 93 долл. США (США) до 0,20 долл. США (Бангладеш) за 14-дневный курс лечения, что меньше, чем наша расчетная стоимость лечения дженериком. Стоит отметить, что цену на хлорохин в США можно считать

отклонением, учитывая, что следующая самая высокая цена (в Великобритании) составила всего 8 долл. США за 14-дневный курс лечения.

Азитромицин

Этот макролидный антибиотик был использован в качестве дополнительного лечения у шести пациентов в небольшом французском пилотном исследовании гидроксихлорохина Готрета и др. (Gautret et al) для предотвращения бактериальной суперинфекции, при этом все шесть пациентов вылечились от вируса к шестому дню (28). Однако этот вывод противоречит результатам небольшого открытого исследования (n=11) в Париже, проведенного Молиной и коллегами (Molina and colleagues) (29), которые не обнаружили сильного эффекта элиминации вируса, связанного с комбинированной терапией гидроксихлорохином/азитромицином.

Стоимость АФИ на основе данных Пандживы о поставках азитромицина составила 139 долл. США за кг. Таким образом, 14-дневный эквивалентный курс АФИ при дозе 500 мг в день стоит 0,98 долл. США. После корректировки с учетом потерь, затрат на лекарственную форму, упаковку и маржи прибыли окончательная стоимость составила 0,10 долл. США в день или 1,40 доллара США за 14-дневный курс лечения. Цены на азитромицин варьируются от 63 долл. США за 14-дневный курс лечения (США) до 5 долл. США за 14-дневный курс лечения (Индии и Бангладеш).

Софосбувир/даклатасвир

Комбинированное лечение софосбувиром/даклатасвиром, противовирусными препаратами прямого действия, обычно используемыми для лечения гепатита С, в настоящее время оценивается в Иране (15) у 70 пациентов с COVID-19 с умеренными и тяжелыми симптомами. Дозировка софосбувира/даклатасвира составляет 400/60 мг в день.

Стоимость АФИ за килограмм составила 700 долл. США для софосбувира и 600 долл. США для даклатасвира. Таким образом, 14-дневная эквивалентная доза АФИ для комбинированного препарата стоит 4,42 долл. США. После корректировки с учетом потерь, затрат на лекарственную форму, упаковку и маржи прибыли окончательная стоимость составила 5 долл. США за 14-дневный курс лечения или 0,39 долл. США в день.

В последние годы стоимость АФИ для софосбувира/даклатасвира значительно снизилась; по более ранним оценкам, в 2016 году 12-недельный курс лечения стоил 200 долл. США на пациента или 33 долл. США за 14-дневный курс лечения (23), а в 2017 году – 47 долл.

США за 12-недельный курс лечения или 7,8 долл. США за 14-дневный курс лечения (55). Таким образом, наши новые оценки представляют собой снижение минимальной стоимости производства в 6,6 раза с 2016 года.

Во всем мире цены на 14-дневные курсы лечения варьируются в диапазоне от 18 610 долл. США (США) до 7 долл. США в Индии или 6 долл. США в соседнем Пакистане (56).

Пирфенидон

В настоящее время проводится рандомизированное исследование пирфенидона в сравнении с плацебо (17). В данное клиническое испытание включены 292 пациента с тяжелой или критической атипичной пневмонией SARS-CoV2, результаты ожидаются в мае 2020 года. Оцениваемая доза составляет 801 мг три раза в день в течение четырех недель.

Стоимость АФИ на основании базы данных Панджива составила 368 долл. США за килограмм, т.е. 26 долл. США за четырехнедельный курс АФИ. После корректировки с учетом потерь, затрат на лекарственную форму, упаковку и маржи прибыли, минимальная стоимость лечения составила 31 долл. США на пациента или 1,09 долл. США в день.

Опять-таки, наблюдаются большие различия между ценами в отдельных странах. Пирфенидон доступен в США за 9606 долл. США за 4-недельный курс лечения, при этом цена дженерика составляет 124 долл. США в Бангладеш и 100 долл. США в Индии. Тем не менее, даже 100 долл. США в месяц – это все равно выше, чем наша оценка на основе стоимости АФИ.

Тоцилизумаб

В настоящее время проводится несколько крупных клинических испытаний этого моноклонального антитела у пациентов с поздней стадией заболевания (18, 19). Дозы для внутривенной инфузии определяются на основе массы тела (8мг/кг) при максимальной однократной дозе 800 мг каждые 12 часов. Поэтому мы сделали предположение, что средняя масса тела составляет 70 кг при однократной дозе 560 мг.

Для тоцилизумаба данные по АФИ отсутствовали, поэтому мы не смогли оценить минимальную стоимость производства. Цены на 560 мг однократной дозы варьировались в диапазоне от 3383 долл. США в Соединенных Штатах до 510 долл. США в Пакистане. Медиана в развивающихся странах (Индия, Бангладеш, Турция, Южная Африка, Египет и Пакистан), где имелись данные по ценам, составила 628 долл. США за дозу.

В настоящее время разрабатывается несколько биоаналогов тоцилизумаба (57, 58);

однако ни один из них еще не зарегистрирован и не запущен в производство. Опыт показывает, что за счет использования биоаналогов системы здравоохранения могут достигать значительного снижения затрат (59), при этом только в Великобритании ожидается экономия до 200-300 млн фунтов стерлингов в год за счет увеличения потребления более дешевых биологических лекарственных средств (60).

Обсуждение

Этот анализ показал, что лекарственные средства для лечения COVID-19 могут быть произведены по очень низким ценам – от 1 до 29 долл. США за курс лечения. Многие из этих лекарственных средств уже доступны в виде дженериков по ценам, близким к себестоимости, в странах с низким и средним уровнем доходов. Мы пока не знаем, какие из этих лекарственных средств окажутся эффективными в отношении COVID-19. Однако если в ходе базовых клинических испытаний будут получены обнадеживающие результаты, существует потенциал для расширения производства дженериков и предоставления лечения миллионам людей по очень низким ценам за единицу продукции. Для этого существует установленный механизм: такие спонсорские организации, как GFATM и PEPFAR, уже обеспечивают массовое лечение ВИЧ, туберкулеза и малярии во всем мире по ценам, близким к себестоимости.

Лекарственные средства, представленные в данном анализе, не были разработаны против вируса SARS-CoV2; они были разработаны для лечения других вирусов или заболеваний. Некоторые, например, хлорохин, были разработаны в 1950-х годах. Большая часть клинических испытаний лекарственных средств финансировалась национальными органами здравоохранения и спонсорскими организациями, а не фармацевтическими компаниями. Пациенты с COVID-19 рисковали собственным здоровьем в этих клинических испытаниях, часто без явных преимуществ. Следует поощрять компании продолжать исследования, при этом клинические испытания должны поддерживаться государственным финансированием. С начала пандемии суммы, которые фармацевтические компании тратят на исследования и разработку этих лекарственных средств, будут минимальными по сравнению с финансированием со стороны национальных органов здравоохранения. Для тех фармацевтических компаний, которые безвозмездно предоставляли лекарственные средства для клинических испытаний, уже действует система налоговых скидок, которая окупит затраты на безвозмездно предоставленные лекарственные средства.

При расчете стоимости для массового производства этих лекарственных средств в нашем анализе мы исходили из предположения, что маржа прибыли для компаний-производителей составляет 10%. Это схоже со структурой ценообразования на

лекарственные средства для лечения ВИЧ, туберкулеза и малярии, где производители дженериков продолжали получать приемлемую прибыль при массовом производстве этих лекарственных средств по ценам, близким к себестоимости. Большой объем заказов необходим, чтобы стимулировать производителей дженериков поставлять лекарственные средства по низким ценам. Существуют и другие механизмы оптимизации производства лекарственных средств. Объединенные закупки позволяют нескольким странам заказывать поставки лекарственных средств совместно, чтобы воспользоваться преимуществами экономии на масштабе. Возможно применение гарантий оптовых цен для закупки большого количества лекарственных средств по фиксированным ценам на определенное количество лет. Предварительная оценка ключевых компаний на соответствие требованиям Всемирной организацией здравоохранения (преквалификация ВОЗ) может быть признана любой страной в качестве показателя качества лекарственного средства, в том числе соответствия Надлежащей производственной практике (GMP) и стабильности или эффективности лекарственного средства в течение заявленного срока годности, наряду с биоэквивалентностью дженериков по сравнению с оригинальными препаратами.

Стоимость лечения может быть выше, если требуется комбинированное лечение двумя или тремя лекарственными средствами. Для других инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ, гепатит С или туберкулез, лучше всего подходит комбинированное лечение двумя или тремя лекарственными средствами. Лекарственные средства, не показавшие своей эффективности в борьбе COVID-19 в качестве монотерапии, не обязательно следует исключать: они все же могут повышать эффективность при комбинированном лечении двумя или тремя лекарственными средствами. Также необходимы лекарственные средства, которые хотя и не лечат заболевание, но снижают тяжесть его течения. Такие лекарственные средства могут уменьшить нагрузку на системы здравоохранения, которые в противном случае могут столкнуться с острой нехваткой аппаратов искусственной вентиляции легких или других вспомогательных услуг.

После перепрофилирования этих лекарственных средств для лечения COVID-19 необходимо будет обеспечить их бесперебойные поставки по исходным показаниям, например, пирфенидон для людей с фиброзом легких или гидроксихлорохин для людей с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

Затраты на эти лекарственные средства будут выше, если они будут использоваться для долгосрочной профилактики, например, у медицинских работников. В настоящее время проводятся рандомизированные испытания хлорохина и гидроксихлорохина для профилактики атипичной пневмонии SARS-CoV2 (12, 33), а также могут появиться другие препараты-кандидаты для использования в качестве профилактических средств.

В нашем исследовании мы выделяем четыре ограничения, которые следует учесть в будущей работе. Во-первых, в этот анализ включены не все препараты-кандидаты для лечения COVID-19. Имеются лекарственные средства на ранних стадиях разработки; модели машинного обучения позволили выявить широкий спектр препаратов-кандидатов (3). Для этих лекарственных средств могут потребоваться дополнительные испытания в лабораторных условиях, прежде чем они будут включены в исследования на людях.

Во-вторых, такие лекарственные средства, как лопинавир/ритонавир и софосбувир/даклатасвир, имеют лишь небольшие шансы показать значительные преимущества для пациентов в текущих испытаниях, учитывая имеющиеся доказательства.

В-третьих, стоимость производства более новых лекарственных средств, таких как ремдесивир, фавипиравир и пирфенидон, может продолжать снижаться со временем за счет экономии на масштабе. Эта тенденция прослеживается в отношении лекарственных средств для лечения ВИЧ и гепатита С. Стоимость АФИ для даклатасвира, лекарственного средства от гепатита С, снизилась на 90% в течение двух лет после первоначального запуска, поскольку бо́льшее количество производителей дженериков увеличили синтез АФИ, что привело к усилению конкуренции на рынке.

В-четвертых, на многие лекарственные средства могли быть предоставлены скидки с цен, которые мы выявили для сравнения в данном анализе после переговоров по ценам внутри страны. Тем не менее, в некоторых случаях цены более чем в 100 раз превышают прогнозируемую стоимость производства.

Мы предлагаем четыре основные рекомендации для обеспечения доступа всех пациентов с COVID-19 в любой стране к необходимым лекарственным средствам:

1. Лекарственные средства, показывающие свою эффективность в крупных клинических испытаниях, должны быть доступны по всему миру по ценам, близким к их себестоимости. Все лекарственные средства, оцениваемые в клинических испытаниях, являются очень дешевыми в производстве. Очевидно, что массовое производство этих лекарственных средств должно быть экономически выгодным. Лекарственные средства от ВИЧ, туберкулеза и малярии поставляются во всем мире GFATM и PEPFAR для лечения миллионов людей по ценам, близким к их себестоимости. Цены позволяют производителям дженериков получать приемлемую прибыль. Мы должны принять аналогичную модель распространения лекарственных средств от COVID-19.

2. Параллельное производство должно осуществляться не менее чем тремя разными компаниями для каждого лекарственного средства, с обеспечением поставок АФИ из разных стран. На ранних стадиях эпидемии атипичной пневмонии SARS- CoV2 производство АФИ в Китае было серьезно нарушено из-за карантина для ключевых работников и задержек в транспортировке основного сырья между фабриками (61). Индия приостановила экспорт ряда основных лекарственных средств из-за ожидаемого местного дефицита. Производство лекарственных средств в нескольких странах защитит нас от перебоев в поставках или дефицита в отдельных странах.
3. В области интеллектуальной собственности не должно быть никаких барьеров, препятствующих массовому производству таких лекарственных средств во всем мире. Нам нужна открытая «передача технологий», чтобы методы, используемые для производства основных лекарственных средств, могли быть предоставлены любой стране, решившей производить эти лекарственные средства на местном уровне.
4. Результаты и базы данных всех клинических испытаний по COVID-19 должны быть полностью доступны, чтобы другие могли перенять опыт. Для ускорения доступа к этим лекарственным средствам страны могут рассчитывать на признание проверок и одобрение основных лекарственных средств регуляторными органами США или Европы или другими строгими регуляторными органами. На обычную проверку регуляторными органами всеми отдельными странами может не хватить времени.

Таким образом, перепрофилированные лекарственные средства могут быть нашим единственным вариантом лечения COVID-19 в течение последующих 12-18 месяцев, пока не будут разработаны и изготовлены эффективные вакцины в масштабе всего мира. Если перепрофилированные лекарственные средства покажут свою эффективность в борьбе с COVID-19, они могут быть произведены по очень низкой цене за единицу, в диапазоне от 1 долл. США до 29 долл. США за курс лечения. Система массового производства и распространения лекарственных средств для лечения ВИЧ, туберкулеза и малярии через GFATM и PEPFAR может стать образцом для лечения атипичной пневмонии SARS-CoV2 и обеспечить доступ к эффективным лекарственным средствам по низким ценам во всем мире.

Использованная литература

1. Gates B. Responding to Covid-19 - A Once-in-a-Century Pandemic? [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMp2003762. doi:10.1056/NEJMp2003762

2. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149–150. doi:10.1038/d41573-020-00016-0
3. Beck B, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China through a drug-target interaction deep learning model. [Preprint]. *bioRxiv preprint. doi:*10.1101/2020.01.31.929547
4. Pushpakom S, Iorio F, Eyers P. *et al.* Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 18, 41–58 (2019). https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168
5. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. 2017 Jun 28;9(396)
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Patent=US9724360, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/US9724360 (accessed on Mar. 31, 2020)
7. Siegal D, Hui H, Doerffler E, Clarke M, Chun K, Zhang L et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2,1-f][triazine-4-amino] adenine C-nucleoside {GS-5374] for the treatment of ebola and emerging viruses. J Med Chem 2017, 60:1648-1661
8. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04257656, Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT. 2020 Feb 06. [Cited 2020 March 25]. Available from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656
9. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):176–186. doi:10.1097/QCO.0000000000000532
10. Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, Norris SL, Calmy A, Doherty M. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS, or COVID-19: initial assessment. [Accepted Author Manuscript]. *J Intern AIDS Soc*. doi:10.1002/jia2.25489
11. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282
12. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa237. doi:10.1093/cid/ciaa237
13. Vardanyan RS, Hruby VJ. Drugs for Treating Protozoan Infections. In: Vardanyan RS, Hruby VJ. (eds.). *Synthesis of Essential Drugs,* Elsevier, 2006. p559-582

14. World Intellectual Property Office. WIPO IP Portal. Patent WO2005/062723 A2 to Ipca Laboratories Kumar A, Vyas KD, Singh D, Nandavadekar S, Bhise S, Jadhav A. Available from https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2005062723&tab=PCTBIBLIO [Accessed 25/03/2020]
15. Iran Registry of Clinical Trials. Tehran. Identifier: IRCT20200128046294N2. A prospective randomized controlled clinical trial comparing the therapeutic efficacy of suodak (Sofosbuvir / Daclatasvir) with standard care in patients with moderate to severe coronavirus (KVID-19) virus. 2020 March 14. [Cited 2020 March 25]. Available from https://en.irct.ir/trial/46463
16. World Intellectual Property Office. WIPO IP Portal. Patent WO2017/122139 A1 to Laurus. Mandadapu VPK, Indukuri VSK, Chava S. Available from https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017122139 [Accessed 25/03/2020]
17. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04282902. A study to evaluate the efficacy and safety of pirfenidone with novel coronavirus infection. 2020 Feb 25. [Cited 2020 March 25]. Available from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04282902?cond=pirfenidone+coronavirus&draw=2&rank=1
18. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04310228. Favipiravir combined with tocilizumab for the treatment of coronavirus disease 2019. 2020 March 17. [Cited 2020 March 25]. Available from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228
19. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04317092. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) 2020. 2020 March 20. [Cited 2020 March 25]. Available from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092
20. Global Fund for AIDS, TB and Malaria. Results Report 2019. Available from https://www.theglobalfund.org/media/8752/corporate_2019resultsreport_report_en.pdf?u=637146355110000000 [Accessed 31/03/2020]
21. PEPFAR – The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief. 2019 Annual Report to Congress 2019. Available at: https://www.state.gov/wp-content/uploads/2019/09/PEPFAR2019ARC.pdf [Accessed 31/03/2020]
22. Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):928–936. doi:10.1093/cid/ciu012

23. Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. *J Virus Erad*. 2016;2(1):28–31. Published 2016 Jan 1.
24. Gotham D, Barber MJ, Hill AM. Estimation of cost-based prices for injectable medicines in the WHO Essential Medicines List. *BMJ Open*. 2019;9(9):e027780. Published 2019 Sep 30. doi:10.1136/bmjopen-2018-027780
25. Hill AM, Barber MJ, Gotham D. Estimated costs of production and potential prices for the WHO Essential Medicines List. *BMJ Glob Health*. 2018;3(1):e000571. Published 2018 Jan 29. doi:10.1136/bmjgh-2017-000571
26. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan S et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. [Pre-print]. *medRxiv.* 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758
27. Chen J, Liu D, Liu L, Xu P, Xia Q, Ling L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49(1): 0-0.
28. Guatret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Doudier B et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment for COVID-19: results of an open-label, non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. In press 17 March 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
29. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, de Castro N. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection, Medecine et Maladies Infectieuses (2020). doi: https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006
30. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi:10.5582/bst.2020.01047
31. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. [Preprint]. *Medrxiv*. 2020. doi:org/10.1101/2020.03.17.20037432.
32. Biodiscover. Favipiravir Treatment of COVID-19 Pnumonia Initial Clinical Results Released. [Chinese]. Available from: Biodiscover.com/news/company/736154.html [Accessed 26/03/2020]
33. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT04318444. Hydroxychloroquine Post Exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease (COVID-19). 2020 March 24. [Cited 2020 March 30]. Available from https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318444
34. Panjiva Supply Chain Intelligence. Available at https://panjiva.com/ [Accessed

25/03/2020]

35. Pharmacompass import-export database. Available at: https://www.pharmacompass.com/manufacturers-suppliers-exporters/ [Accessed 31/032020]

36. Liu F, Li C, Xiang H, *et al.* A practical and step-economic route to Favipiravir. *Chem. Pap.* 71, 2153–2158 (2017). https://doi.org/10.1007/s11696-017-0208-6

37. Guo Q, Xu M, Guo S, *et al.* The complete synthesis of favipiravir from 2-aminopyrazine. *Chem. Pap.* 73, 1043–1051 (2019). https://doi.org/10.1007/s11696-018-0654-9

38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *British National Formulary.* Available from https://bnf.nice.org.uk/. [Accessed 26/03/2020]

39. Drug Prices 315 [Chinese] Available from https://www.315jiage.cn/. [Accessed 25/03/2020]

40. Drugs.com. *Drug Price Information.* Available from https://www.drugs.com/price-guide/ [Accessed 25/03/2020]

41. US Department of Veterans Affairs – Office of Procurement, Acquisition and Logistics. *Pharmaceutical Prices 03/15/2020.* Available from https://www.va.gov/opal/nac/fss/pharmPrices.asp. [Accessed 25/03/2020]

42. OpenUp Medicine Price Registry South Africa. Available from https://openup.org.za/tools/mpr.html [Accessed 25/03/2020]

43. Brazilian National Health Surveillance Agency. *Drug Price Lists.* Available from http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos [Accessed 25/03/2020]

44. French Ministry of Solidarity and Health. *Base de Données Publique des Médicaments.* Available from http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/ [Accessed 25/03/2020]

45. Sweden Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. *Drug Database.* Available from https://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen.html [Accessed 25/03/2020]

46. MedEx Bangladesh. Available from https://medex.com.bd/ [Accessed 28/03/2020]

47. Ministry of Health Malaysia – Pharmaceutical Services Programme. *Consumer Price Guide.* Available from https://www.pharmacy.gov.my/v2/en/apps/drug-price [Accessed 25/03/2020]

48. Medindia. *Drug Price of All the Brand Names.* Available from https://www.medindia.net/drug-price/index.asp [Accessed 25/03/2020]

49. ilacaBak Turkey. Available from https://ilacabak.com/ [Accessed 25/03/2020]

50. Egyptian Drug Store. Available from http://egyptiandrugstore.com/index.php?route=product/product&product_id=2708

[Accessed 31/03/2020]

51. Sehat Pharmacy. Available from https://sehat.com.pk/ [Accessed 31/03/2020]

52. Laplante S, Makhija DU, Munson SH, et al. Impact of Fluid Choice in Systemic Inflammatory Response Syndrome Patients on Hospital Cost Savings. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(3):325–335. doi:10.1007/s41669-017-0055-y

53. Sina News. Haizheng Pharamceutical Favipiravir Price Announced: 398CNY/Box [Chinese]. 23rd Febuary 2020. Available at https://med.sina.com/article_detail_100_2_77966.html. [Accessed 27/03/2020]

54. The Global Fund. *Price Reference Report – 2013-Present.* Available from https://public.tableau.com/profile/the.global.fund#!/vizhome/PQRPricelist_English/PriceList [Accessed 03/04/2020]

55. Grillon, C, Krishtel P, Mellouk O, Basenko A, James F, Mendão L et al. Treatment advocate tactics to expand access to antiviral therapy for HIV and viral hepatitis C in low- to high-income settings: making sure no one is left behind. Journal of the International AIDS Society. 21. 10.1002/jia2.25060.

56. Hill AM, Barber M, Khwairakpam G, Gotham D. 2019. *The Road to Elimination of Hepatitis C: Costs per Cure Fall to US$32 per Person.* [Poster]. AASLD The Liver Meeting, 8th-12th November, Boston.

57. Mycenax Biotech Inc. *LusiNEX (Tocilizumab, Mycenax in-house)*. Available from http://www.mycenax.com.tw/en/product.php?act=view&id=6 [Accessed 30/03/2020]

58. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT03830203. Comparative Study of BAT1806 to RoActemra® in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Methotrexate. 2019 Feb 05. [Cited 2020 March 25]. Available from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03830203

59. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, Benedetti F, Lee JY. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open*. 2019;5(1):e000900. Published 2019 May 21. doi:10.1136/rmdopen-2019-000900

60. NHS England. Commissioning framework for biological medicines (including biosimilar medicines). 12 September 2017. Available from https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/09/biosimilar-medicines-commissioning-framework.pdf [Accessed 30/03/2020].

61. Chatterjee P. Indian pharma threatened by COVID-19 shutdowns in China. *Lancet*. 2020;395(10225):675. doi:10.1016/S0140-6736(20)30459-1

Рисунок 1a: Блок-схема расчета затрат на лечение ремдесивиром

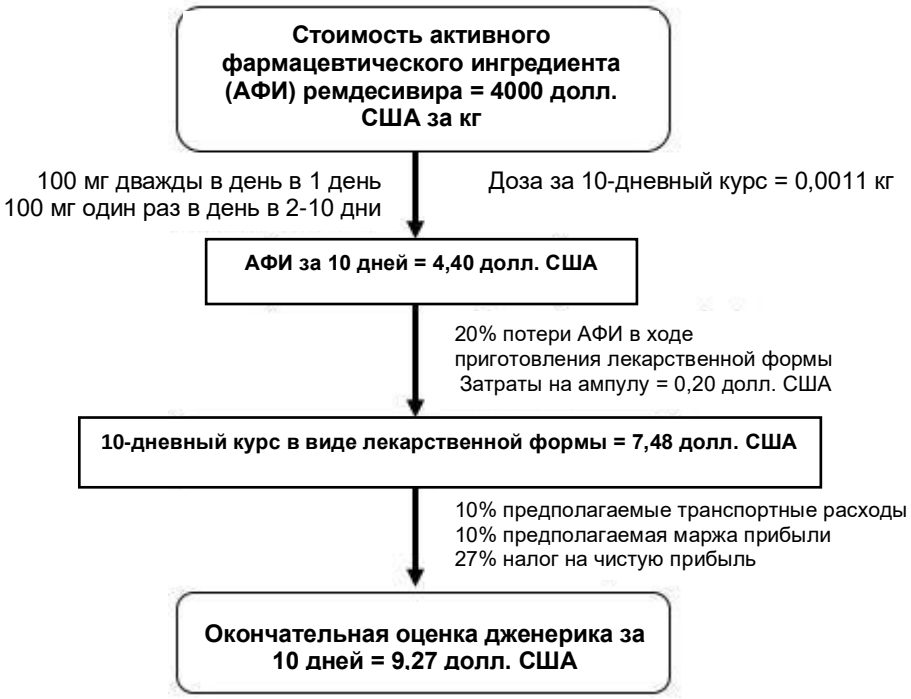

Рисунок 1b: Блок-схема расчета затрат на лечение фавипиравиром

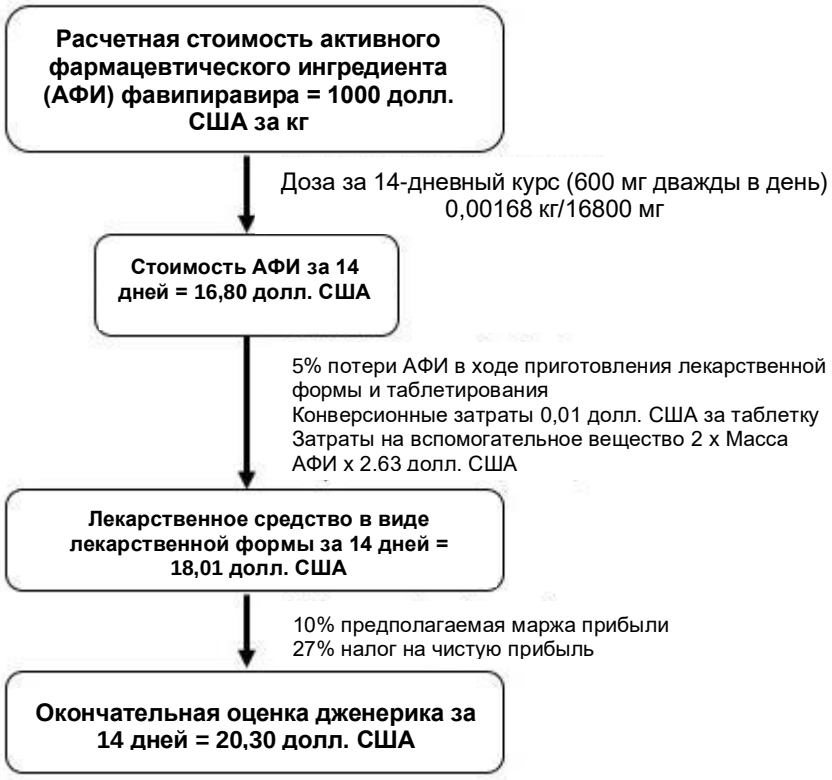

Таблица 1: Сводная информация о стоимости производства и ценах

Drug	Доза	Макс. цена	Мин. цена	Оценка (курс)	Оценка (день)
Ремдесивир ***(10 дней)***	100 мг IV BD (день 1) 100 мг IV OD (дни 2-9)			$9	$0,93
Фавипиравир ***(14 дней)***	600 мг BD		$231 (Китай)	$20	$1,45
Лопинавир/ритонавир ***(14 дней)***	400/100 BD	$503 (США)	$9 (ГФ) * $15 (ЮАР)	$4	$0,28
Гидроксихлорохин ***(14 дней)***	400 мг OD	$19 (Китай)	$2 (Индия)	$1	$0,08
Хлорохин ***(14 дней)***	155 мг OD	$93 (США)	$0.20 (Бангладеш)	$0.30	$0,02
Азитромицин ***(14 дней)***	500 мг OD	$63 (США)	$5 (Индия)	$1.40	$0,10
Софосбувир /даклатасвир ***(14 дней)***	400/60 OD	$18610 (США)	$6 (Пакистан)	$5	$0,39
Пирфенидон ***(28 дней)***	801 мг TD	$9606 (США)	$100 (Индия)	$31	$1,09
Тоцилизумаб ***(на дозу)***	560 мг BD	$3383 (США)	$510 (Пакистан)	——	——

- Медианная цена, доступная для нескольких стран с низким и средним доходом.

Рис. 2a: Лопинавир/ритонавир (Kaletra)

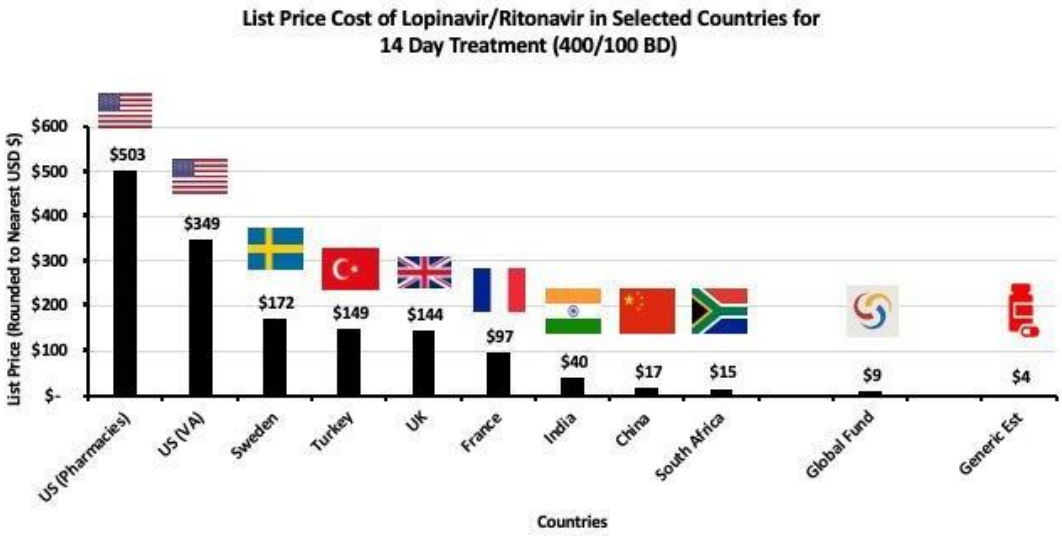

Рис. 2b: Гидроксихлорохин

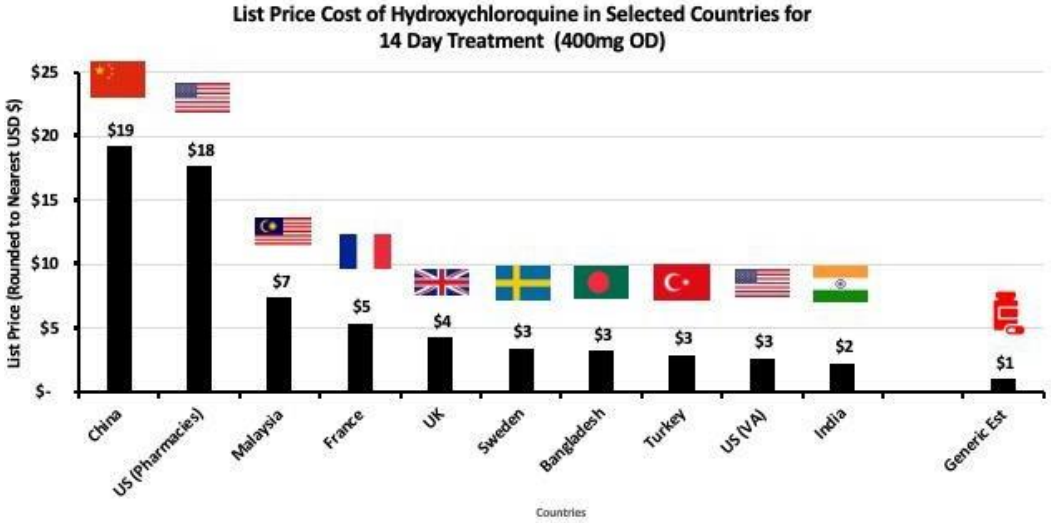

Рис 2c: Хлорохин

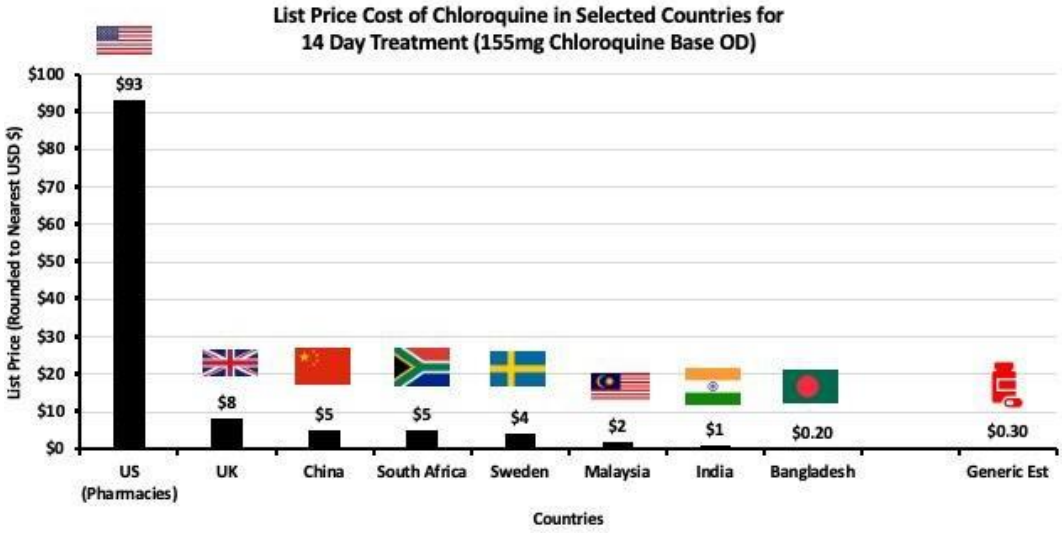

Рис. 2d: Азитромицин

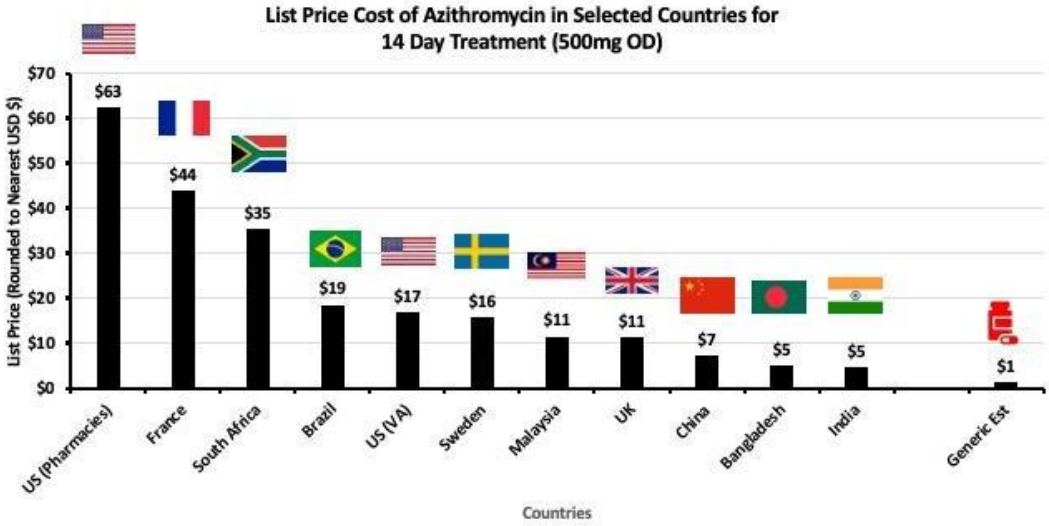

Рис. 2e: Софосбувир/даклатасвир

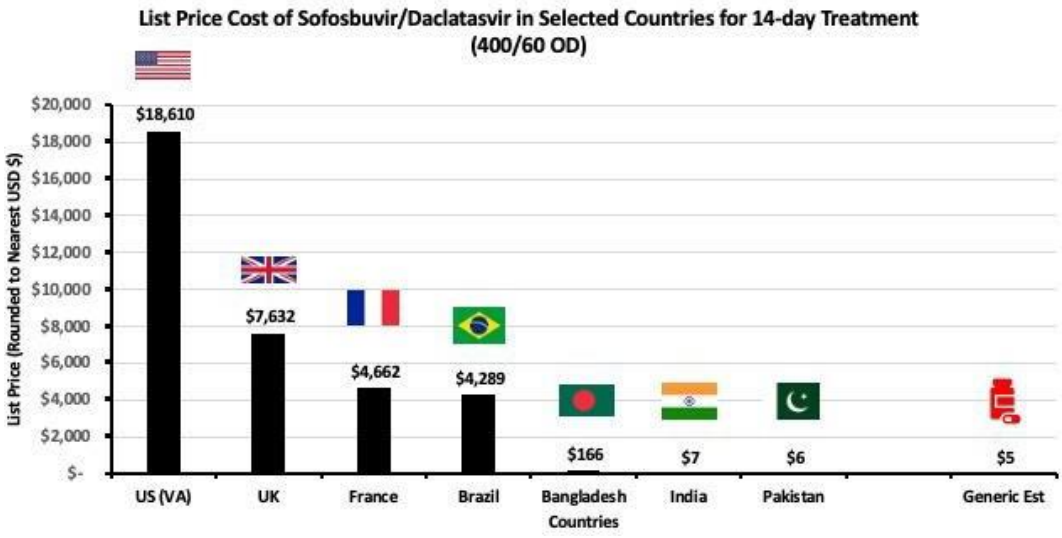

Рис. 2f: Пирфенидон

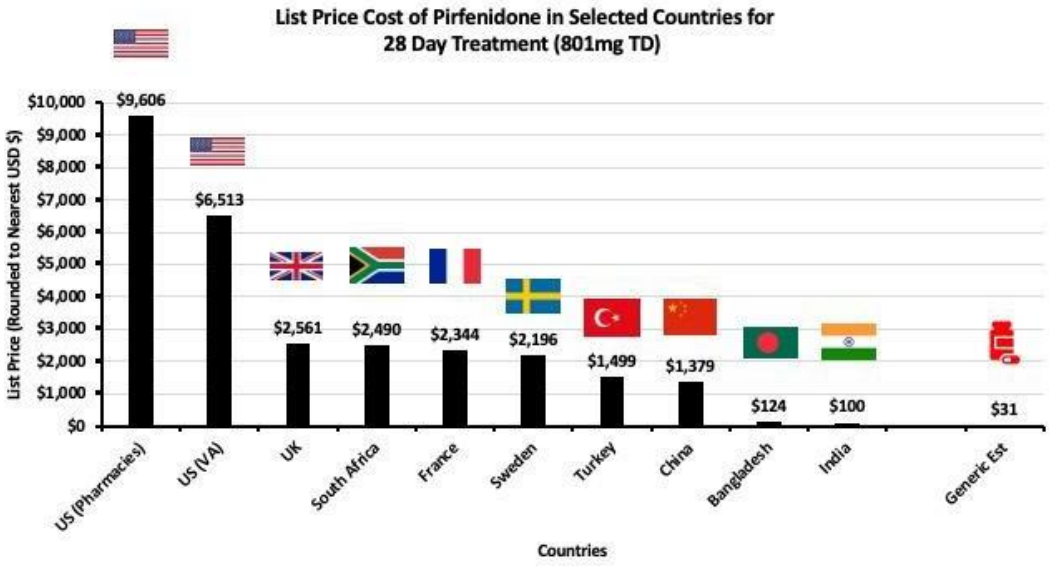

Рис. 2g: Тоцилизумаб

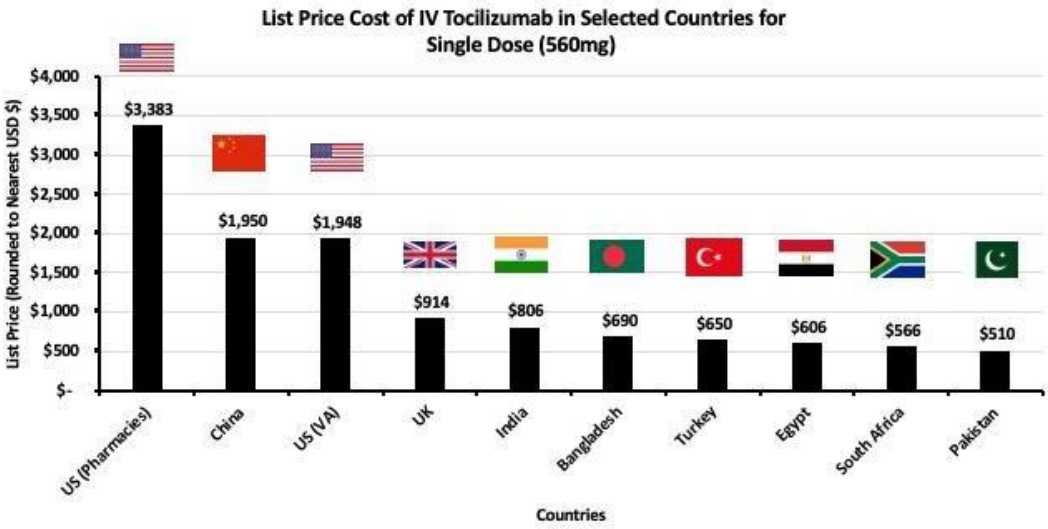
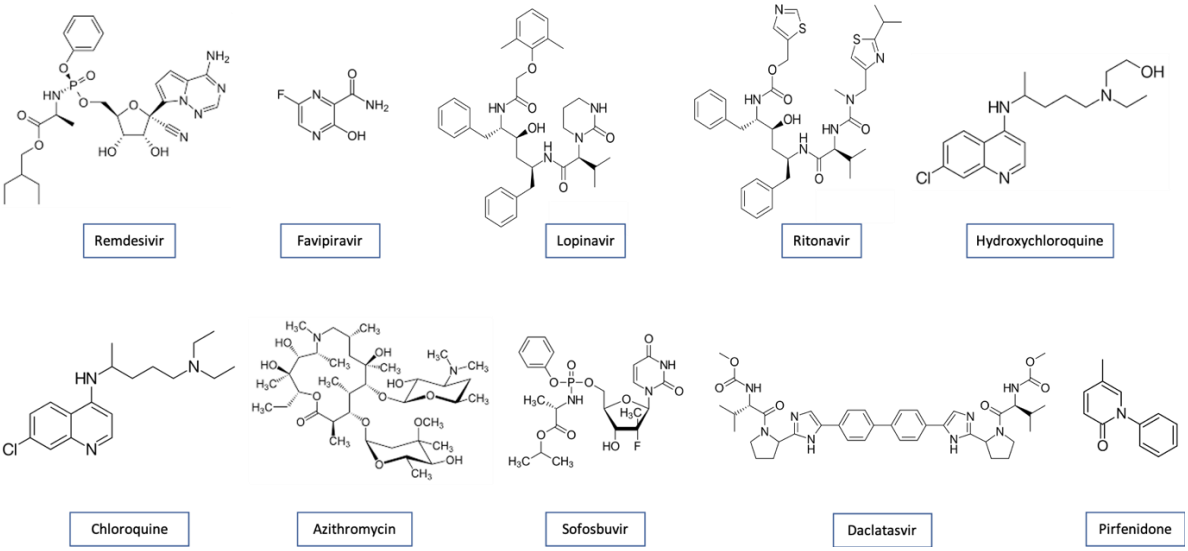
Рис. 3: Химические структуры препаратов