



Стандартизация лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека: гармонизация Государственной фармакопеи Российской Федерации с мировыми стандартами качества

О.А. Демидова[✉], О.Г. Корнилова, В.Л. Багирова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

[✉] Демидова Ольга Александровна; demidova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Медицинское применение лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека (ЛП ИГЧ) обусловлено их высокой эффективностью в терапии аутоиммунных, иммунодефицитных, воспалительных заболеваний и профилактике заболеваний различной этиологии. Гармонизация национальных стандартов качества на ЛП ИГЧ с мировыми стандартами — одно из приоритетных направлений совершенствования принципов лекарственного обеспечения населения Российской Федерации. Действующие стандарты качества на ЛП ИГЧ нуждаются в актуализации из-за существенных различий в оценке показателей качества с ведущими фармакопеями мира.

ЦЕЛЬ. Систематизация и анализ национальных и международных фармакопейных требований к контролю показателей качества ЛП ИГЧ в рамках гармонизации Государственной фармакопеи Российской Федерации с мировыми стандартами качества для разработки проектов фармакопейных статей по иммуноглобулинам человека.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы монографии зарубежных фармакопей на ЛП ИГЧ: 14 монографий в Европейской и Британской фармакопеях, 7 — Индийской фармакопеи, 12 — Китайской фармакопеи. Показана обеспеченность по количеству стандартами качества на ЛП ИГЧ в региональных и ряде национальных фармакопей мира. Установлено, что в Европейской, Британской, Индийской фармакопеях отсутствуют общие монографии на ЛП ИГЧ, тогда как Китайская фармакопея включает 2 общие монографии. Наибольшее количество монографий на специфические ИГЧ представлены в Европейской и Британской фармакопеях. В настоящее время в фармакопее США отсутствуют монографии на ЛП ИГЧ. Учитывая современные тенденции гармонизации национальных фармакопейных требований с региональными, проведен анализ фармакопейных требований к качеству ЛП ИГЧ Государственной фармакопеи Российской Федерации и Европейской фармакопеи, которая признана базовой. В ходе сравнительного анализа российских стандартов качества выявлено различие по наиболее важным показателям качества, таким как активатор прекалликреина, антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, иммуноглобулин А (для ИГЧ нормального для внутримышечного и подкожного введения), антитела к вирусу гепатита А (для ИГЧ для внутримышечного введения). Показаны различия существующих подходов к оценке качества и, следовательно, необходимость гармонизации российских стандартов качества ЛП ИГЧ с международными требованиями по некоторым показателям качества, а также в части совершенствования подходов к обеспечению их качества и унификации методов контроля. На основе проведенного анализа фармакопейных требований к качеству ЛП ИГЧ подготовлены проекты общей фармакопейной статьи и фармакопейных статей на ЛП ИГЧ нормальных по способу применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты сравнительного анализа фармакопейных требований указали на необходимость гармонизации российских стандартов качества ЛП ИГЧ с фармакопеями ведущих стран мира, в первую очередь с Европейской фармакопеей. Разработанные проекты фармакопейных статей были гармонизированы с мировыми аналогами и предусматривают использование современных методов оценки показателей качества. Для дальнейшей стандартизации методик определения отдельных показателей качества ЛП ИГЧ требуется разработка фармакопейных стандартных образцов.

Ключевые слова: стандартизация; иммуноглобулины человека; общая фармакопейная статья; фармакопейная статья; фармакопейные требования; гармонизация; методы контроля качества; Государственная фармакопея Российской Федерации; Европейская фармакопея; Фармакопея США

Для цитирования: Демидова О.А., Корнилова О.Г., Багирова В.Л. Стандартизация лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека: гармонизация Государственной фармакопеи Российской Федерации с мировыми стандартами качества. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(3):296–306. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-296-306>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Standardisation of human immunoglobulin preparations: Harmonising Russian State pharmacopoeia with world quality standards

Olga A. Demidova ✉, Olga G. Kornilova, Valeria L. Bagirova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Olga A. Demidova; demidova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Human immunoglobulin preparations (HIP) used in medicine effectively treat autoimmune diseases, inflammatory diseases, and immune deficiencies and prevent diseases of various aetiologies. Harmonising Russian national quality standards (monograph and general pharmacopoeial monographs) for HIP with world quality standards is one of priorities for improving medical supply in Russia. Current quality standards for HIP need to be revised due to significant differences from the leading world pharmacopoeias in what regards quality assessment.

AIM. This study aimed to systematise and analyse national and international compendial quality control requirements for HIP as part of aligning Russian State Pharmacopoeia with the world quality standards, in order to develop HIP monograph drafts.

DISCUSSION. 33 monographs for HIP have been analysed in several pharmacopoeias: 14 monographs in European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) and British Pharmacopoeia (BP), 7 — in Indian Pharmacopoeia (IP), and 12 — in Chinese Pharmacopoeia (ChP). The study has shown the number of quality standards for HIP in certain regional and national pharmacopoeias. Ph. Eur., BP, and IP were found to have no general chapters for HIP, while ChP included 2 general chapters. Ph. Eur. and BP showed the highest number of monographs on specific HIP. Currently, United States Pharmacopoeia (USP) shows no monographs on HIP. Considering a recent trend towards harmonisation of national and regional compendial requirements, the authors have analysed HIP quality requirements from Russian State Pharmacopoeia and Ph. Eur., recognised as the basic pharmacopoeia. A comparative analysis of Russian quality standards has shown differences in very important quality parameters, e.g. prekallikrein activator, antibodies to hepatitis B surface antigen, immunoglobulin A (normal HIP for intramuscular and subcutaneous administration), and antibodies to hepatitis A virus (HIP for intramuscular administration). The study

also showed the difference in the existing quality assessment approach, and the resulting need to align Russian and international quality requirements for HIP, improve quality assurance, and unify control methods. The completed analysis of compendial quality requirements for HIP was used to prepare the drafts of the general chapter monographs on normal HIP as per administration.

CONCLUSIONS. Comparative analysis of compendial requirements shows the need to harmonise Russian quality standards for HIP with the leading world pharmacopoeias, primarily Eur. Pharm. The developed drafts of the monographs have been aligned with their counterparts around the world and include up-to-date methods of quality assessment. Further HIP standardisation requires new compendial references.

Keywords: standardization; human immunoglobulins; general pharmacopoeial monograph; pharmacopoeial monograph; pharmacopoeial requirements; harmonization; quality control methods; State Pharmacopoeia of the Russian Federation; European Pharmacopoeia; United States Pharmacopoeia

For citation: Demidova O.A., Kornilova O.G., Bagirova V.L. Standardisation of human immunoglobulin preparations: Harmonising Russian State pharmacopoeia with world quality standards. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(3):296–306. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-296-306>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты (ЛП) иммуноглобулинов человека (ИГЧ) применяют для иммунопрофилактики и/или в качестве заместительной терапии для лечения пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, обеспечивая пассивный иммунитет, пациентов с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, а также для профилактики заболеваний различной этиологии [1–4].

Согласно Федеральному закону № 61-ФЗ¹ иммуноглобулины человека относятся к биологическим ЛП, действующее вещество которых выделено из биологического источника и для определения качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов. В решении Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) № 89² приводится определение биологических ЛП как ЛП, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для характеристики свойств и контроля качества которых необходимо сочетание биологических и физико-химических методов анализа с оценкой произ-

водственного процесса и методов его контроля. Иммуноглобулины человека как ЛП в зависимости от специфичности антител подразделяют на нормальные, специфические [5] и специального назначения³. В состав ЛП ИГЧ нормальных входят иммуноглобулины преимущественно класса G (IgG), полученные из пула плазмы крови не менее 1000 здоровых доноров с помощью методов с доказанной эффективностью выделения фракции иммуноглобулина G⁴ [6, 7]. Для получения специфических иммуноглобулинов и иммуноглобулинов специального назначения количество доноров не ограничено.

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС)⁵ включено более 50 наименований ЛП ИГЧ российского и зарубежного производств, которые выпускают в виде следующих лекарственных форм (ЛФ): растворы для инфузий, для внутривенного [8, 9], внутримышечного и подкожного введения; лиофилизаты для приготовления растворов для внутривенного [8, 9], внутримышечного, подкожного введения и для приема внутрь. ИГЧ также могут входить в состав комплексных биологических ЛП.

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (п. 6.2 введен Федеральным законом Российской Федерации от 22.12.2014 № 429-ФЗ).

² Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического Союза».

³ ОФС.1.8.1.0003.15 Иммуноглобулины человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

⁴ 0918 Human normal immunoglobulinum for intravenous administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁵ 0338 Human normal immunoglobulinum for intramuscular administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁶ 2788 Human normal immunoglobulinum for subcutaneous administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁷ <http://grls.rosminzdrav.ru>

Данные ЛП включены в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения»⁶. Стратегией развития фармацевтической промышленности, известной как «Фарма-2030»⁷, предусмотрена оптимизация системы обращения лекарственных средств (ЛС), гарантирующая их качество, эффективность и безопасность, а также конкурентоспособность на внутреннем и мировых рынках. В документе отмечается, что одним из приоритетов является обеспечение лекарственной независимости Российской Федерации. Согласно Резолюции от 12.02.2016 № АД-П12-718 об обеспечении выполнения поручений Президента России о дополнительных мерах по развитию фармацевтической промышленности от 07.02.2016 № Пр-226 отечественные ЛП ИГЧ являются приоритетными в предложениях по увеличению объемов их производства по полному технологическому циклу. Кроме импортозамещения ЛП ИГЧ, в Стратегии «Фарма-2030»⁸, положениях постановления Правительства Российской Федерации⁹ и Приказе Минздрава России¹⁰ отмечается, что курс на обеспечение независимости фармацевтического рынка Российской Федерации в условиях введения в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера диктует необходимость разработки как фармакопейных стандартных образцов (ФСО) для проведения контроля качества ЛС, являющихся полноценной заменой международным, так и соответствующих требований к качеству ЛП.

Учитывая возрастающую роль биологических ЛП в терапевтической практике и то, что степень гармонизации нормативной базы и требований к их качеству в настоящее время недостаточна, данное направление стандартизации представляется перспективным для развития ГФ РФ и может быть выделено в качестве одного

из приоритетных направлений стандартизации [10, 11]. Требования к качеству ЛП ИГЧ регламентированы фармакопеей (общими фармакопейными статьями и фармакопейными статьями). Несмотря на разнообразие ЛФ ЛП ИГЧ, основные требования обусловлены особенностями действующего вещества и исходного сырья. В настоящее время в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) включены: общая фармакопейная статья (ОФС) ОФС.1.8.1.0003.15 «Иммуноглобулины человека», фармакопейные статьи (ФС) — ФС.3.3.2.0008.15 «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» и ФС.3.3.2.0007.15 «Иммуноглобулин человека нормальный», которые нуждаются в актуализации из-за существенных различий в оценке некоторых показателей качества с требованиями ведущих фармакопей. Следовательно, необходимо изучение фармакопейных требований к качеству ЛП ИГЧ в зарубежных фармакопеях с целью гармонизации содержания разделов ОФС и ФС, требований к производству и испытаниям ЛП, изложенных в ГФ РФ и фармакопеях ведущих стран мира, в первую очередь Европейской фармакопее.

В соответствии со статьей 5 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) от 23.12.2014 Коллегия ЕЭК утвердила Концепцию гармонизации фармакопей государств — членов ЕАЭС¹¹.

В соответствии с концепцией¹² гармонизация государственных фармакопей государств-членов проводится с учетом международного опыта и национальных фармакопейных требований. При этом в качестве базовой (основная фармакопея первого уровня) признана Европейская фармакопея ввиду полной гармонизации с ней фармакопей трех государств-членов¹³.

Цель работы — систематизация и анализ национальных и международных фармакопейных

⁶ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Приложение № 1.

⁷ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.06.2023 № 1495-р «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 г». <http://static.government.ru/media/files/HqCzKkoTf7fzVdKSYbhNiZHZWTEAAQ3p.pdf>

⁸ Там же.

⁹ Постановление Правительства Российской Федерации от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера».

¹⁰ Приказ Минздрава России от 20.03.2020 № 202 «О метрологической службе Министерства здравоохранения Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения».

¹¹ Решение Коллегии ЕЭК от 22.09.2015 № 119 «О Концепции гармонизации фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза».

¹² Там же.

¹³ Там же.

требований к контролю показателей качества ЛП ИГЧ в рамках гармонизации Государственной фармакопеи Российской Федерации с мировыми стандартами качества для разработки проектов фармакопейных статей по иммуноглобулинам человека.

Поиск информации осуществлялся по следующим источникам: базы данных eLIBRARY.RU и PubMed, ГФ РФ XIII и XIV изданий, монографии ведущих зарубежных фармакопей (Европейская фармакопея, Британская фармакопея, фармакопея США, Индийская фармакопея, Китайская фармакопея).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Анализ мировых стандартов качества на лекарственные препараты иммуноглобулина человека

Требования к показателям качества ЛП ИГЧ и методики их испытаний изложены в зарубежных фармакопеях в виде монографий. В Европейской фармакопее (Ph. Eur.), Британской фармакопее (BP), Индийской фармакопее (IP) общая монография на ЛП ИГЧ отсутствует. Фармакопейные требования описаны в индивидуальных монографиях в зависимости от способа применения.

Европейская фармакопея

Согласно Ph. Eur. ЛП ИГЧ нормальных в зависимости от способа применения представлены в 3 монографиях¹⁴, в которых указаны все фармакопейные требования к качеству иммуноглобулинов нормальных. Все специфические иммуноглобулины должны соответствовать требованиям качества иммуноглобулинов нормальных с учетом их пути введения в организм, а также требованиям к их активности, особенностям

производства, указанным в частных монографиях. На специфические иммуноглобулины человека в Ph. Eur. включено 11 частных монографий, в том числе «Иммуноглобулин человека антирезус Rh₀(D)»¹⁵, «Иммуноглобулин человека антирезус Rh₀(D) для внутривенного введения»¹⁶, «Иммуноглобулин человека против гепатита А»¹⁷ и др.¹⁸

Индийская фармакопея

В IP включены 2 монографии на ИГЧ в зависимости от способа применения («Иммуноглобулин человека нормальный»¹⁹ распространяется на ЛП ИГЧ нормальных для внутримышечного и подкожного введения и «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения»²⁰), а также 5 частных монографий на специфические иммуноглобулины²¹.

Монографии на ИГЧ в Ph. Eur. и IP не гармонизированы, и между ними существует ряд отличий. Так, в соответствии с IP раздел «Идентификация» содержит описание двух методов: иммунодиффузия в геле и иммуноэлектрофорез в геле. Подлинность (видоспецифичность) подтверждается наличием белков только сыворотки крови человека методом иммунодиффузии в геле и наличием основного компонента IgG методом иммуноэлектрофореза. В соответствии с Ph. Eur. подлинность подтверждают наличием основного компонента, соответствующего IgG сыворотки крови человека, с помощью подходящего метода иммуноэлектрофореза.

Британская фармакопея

Согласно BP оценку качества ЛП ИГЧ нормальных в соответствующей ЛФ проводят на основе трех монографий, а именно

¹⁴ 0918 Human normal immunoglobulinum for intravenous administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024. 0338 Human normal immunoglobulinum for intramuscular administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024. 2788 Human normal immunoglobulinum for subcutaneous administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁵ 0557 Human Anti-D (Rh₀) Immunoglobulin. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁶ 1527 Human Anti-D (Rh₀) Immunoglobulin for Intravenous administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁷ 0769 Human Hepatitis A Immunoglobulin. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁸ 0722 Human Hepatitis B Immunoglobulin. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

1016 Human Hepatitis B Immunoglobulin for Intravenous administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

0722 Human Rabies Immunoglobulin. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

0398 Human Tetanus Immunoglobulin. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

0617 Human Rubella Immunoglobulin. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

0724 Human Varicella Immunoglobulin. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

1528 Human Varicella Immunoglobulin for Intravenous administration. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

0397 Human Measles Immunoglobulin. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁹ Human normal immunoglobulinum. Indian Pharmacopoeia V.IV; 2022.

²⁰ Human normal immunoglobulinum for intravenous. Indian Pharmacopoeia V.IV; 2022.

²¹ Anti-D (Rh₀) Immunoglobulin. Indian Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Anti-D (Rh₀) Immunoglobulin for intravenous use. Indian Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Hepatitis B Immunoglobulin. Indian Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Rabies Immunoglobulin. Indian Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Tetanus Immunoglobulin. Indian Pharmacopoeia V.IV; 2022.

«Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения»²², «Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения»²³ и «Иммуноглобулин человека нормальный для подкожного введения»²⁴, которые гармонизированы с монографиями Ph. Eur. На ЛП ИГЧ в ВР представлено 11 монографий²⁵.

Китайская фармакопея

В Китайскую фармакопею включены общие монографии «Иммуноглобулин человека»²⁶ и «Иммуноглобулин человека, лиофилизированный»²⁷, которые распространяются на ЛП ИГЧ в ЛФ раствор и лиофилизат соответственно. По способу применения представлены 2 монографии на иммуноглобулин человека

нормальный для внутривенного введения, одна из которых распространяется на ЛП ИГЧ в ЛФ раствор, другая — на ЛП в ЛФ лиофилизат²⁸. На специфические ИГЧ включено 8 частных монографий²⁹.

Фармакопея США

В настоящее время в Фармакопее США (USP)³⁰ отсутствуют монографии на ЛП ИГЧ. В период с 2013 по 2021 г. в USP были включены следующие монографии: «Иммуноглобулин против гепатита В», «Иммуноглобулин против ветряной оспы и опоясывающего лишая», «Иммуноглобулин коклюшный» и «Иммуноглобулин».

Обеспеченность стандартами качества по количеству на ЛП ИГЧ в зарубежных странах приведена в *таблице 1*.

Таблица 1. Стандарты качества на лекарственные препараты иммуноглобулинов в региональных национальных фармакопеях

Table 1. Quality standards for immunoglobulin medicinal products in regional and national pharmacopoeias

Наименование образцов стандартов <i>Name of standard samples</i>	Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia</i>	Британская фармакопея <i>British Pharmacopoeia</i>	Индийская фармакопея <i>Indian Pharmacopoeia</i>	Китайская фармакопея <i>China Pharmacopoeia</i>
Иммуноглобулины человека <i>Human immunoglobulins</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	2
Иммуноглобулины человека нормальные <i>Human normal immunoglobulins</i>	3	3	2	2
Иммуноглобулины человека специфические <i>Human specific immunoglobulins</i>	11	11	5	8

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

²² Normal immunoglobulinum for intravenous use. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

²³ Normal immunoglobulinum for intramuscular administration. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

²⁴ Normal immunoglobulinum for subcutaneous administration. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

²⁵ Anti-D (Rh₀) Immunoglobulin. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Anti-D (Rh₀) Immunoglobulin for intravenous use. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Hepatitis B Immunoglobulin. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Hepatitis B Immunoglobulin for Intravenous use. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Hepatitis A Immunoglobulin. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Rabies Immunoglobulin. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Tetanus Immunoglobulin. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Rubella Immunoglobulin. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Varicella Immunoglobulin. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Varicella Immunoglobulin for Intravenous use. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

Measles Immunoglobulin. British Pharmacopoeia V.IV; 2022.

²⁶ Human immunoglobulinum. China Pharmacopoeia V.III; 2020.

²⁷ Human immunoglobulinum, Freeze-dried. China Pharmacopoeia V.III; 2020.

²⁸ Human immunoglobulinum (pH4) for intravenous injection. China Pharmacopoeia V.III; 2020.

Human immunoglobulinum (pH4) for intravenous injection, Freeze-dried. China Pharmacopoeia V.III; 2020.

²⁹ Human Hepatitis B Immunoglobulin. China Pharmacopoeia V.IV; 2020.

Human Hepatitis B Immunoglobulin, Freeze-dried. China Pharmacopoeia V.IV; 2020.

Human Hepatitis B (pH4) for intravenous injection, Freeze-dried. China Pharmacopoeia V.IV; 2020.

Human immunoglobulinum (pH4) for intravenous injection, Freeze-dried. China Pharmacopoeia V.III; 2020.

Human Rabies Immunoglobulin. China Pharmacopoeia V.IV; 2020.

Human Rabies Immunoglobulin, Freeze-dried. China Pharmacopoeia V.IV; 2020.

Human Tetanus Immunoglobulin. China Pharmacopoeia V.IV; 2020.

Human Tetanus Immunoglobulin, Freeze-dried. China Pharmacopoeia V.IV; 2020.

³⁰ <https://online.uspnf.com/uspnf>

Анализ стандартов качества на лекарственные препараты иммуноглобулинов человека в Российской Федерации

Требования к показателям качества на ЛП ИГЧ и методики их испытаний изложены в ГФ РФ в виде ОФС и ФС. В нашей стране первыми стандартами качества на ЛП ИГЧ были ФС 42-79ВС-87³¹ и ФС 42-232ВС-88³².

В свое время это был существенный шаг вперед в деле формирования стандартов качества для препаратов ИГЧ российского производства с учетом особенностей этой группы ЛС. В 1995 г. были утверждены ФС 42-3198-95³³ и ФС 42-3159-95³⁴ взамен указанным выше. Более того, спецификация на ИГЧ в Российской Федерации была отражена в отраслевом стандарте ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», утвержденном приказом Минздрава России³⁵. В указанном документе в Приложении № 2 приводится перечень разделов ФС и ФС на ЛС конкретных предприятий — производителей ЛС на ЛП ИГЧ. Документ был более приближен к международным стандартам, но не предусматривал контроля ЛП ИГЧ по содержанию анти-А и анти-В гемагглютининов и активатора прекалликреина.

В рамках ГФ РФ ОФС и ФС на ЛП ИГЧ впервые были утверждены приказом Минздрава России³⁶ как ОФС.1.8.1.0003.15³⁷ (вводится впервые), ФС.3.3.2.0008.15³⁸ и ФС.3.3.2.0007.15³⁹. Эти

фармакопейные статьи (ОФС и ФС) были включены в ГФ РФ XIII издания. Первостепенное внимание было уделено совершенствованию контроля качества ЛП ИГЧ, что нашло свое дальнейшее развитие в последующих изданиях фармакопеи.

В настоящее время действующими являются: ОФС.1.8.1.0003.15⁴⁰, ФС.3.3.2.0008.15⁴¹ и ФС.3.3.2.0007.15⁴² и 6 ФС на ЛП ИГЧ специфические⁴³. Несмотря на то, что эти стандарты качества включают более совершенные подходы к оценке качества ЛП ИГЧ, российские фармакопейные требования отличаются от принятых в международной практике.

Очевидно, что для обеспечения качества, эффективности и безопасности ЛС необходимо следовать единым стандартам. Следовательно, существует необходимость анализа ведущих зарубежных фармакопей, в первую очередь Ph. Eur., с целью гармонизации с ГФ РФ подходов к подтверждению качества ЛП ИГЧ.

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству ЛП ИГЧ в Государственной фармакопее Российской Федерации и Европейской фармакопее

Учитывая современные тенденции гармонизации национальных фармакопейных требований с региональными, проведен анализ фармакопейных требований к показателям качества ЛП ИГЧ Российской (ГФ РФ XIV) и Европейской фармакопей (табл. S1, опубликована на сайте журнала⁴⁴). Проведенный анализ российских

³¹ ФС 42-79ВС-87 Иммуноглобулин человека нормальный. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. М.; 2008.

³² ФС 42-232ВС-88 Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. М.; 2008.

³³ ФС 42-3198-95 Иммуноглобулин человека нормальный. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. М.; 2008.

³⁴ ФС 42-3159-95 Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. М.; 2008.

³⁵ Приказ Минздрава России от 01.11.2001 № 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств».

³⁶ Приказ Минздрава России от 21.11.2014 № 768 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

³⁷ ОФС.1.8.1.0003.15 Иммуноглобулины человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. М.; 2015.

³⁸ ФС.3.3.2.0008.15 Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. М.; 2015.

³⁹ ФС.3.3.2.0007.15 Иммуноглобулин человека нормальный. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. М.; 2015.

⁴⁰ ОФС.1.8.1.0003.15 Иммуноглобулины человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

⁴¹ ФС.3.3.2.0008.15 Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁴² ФС.3.3.2.0007.15 Иммуноглобулин человека нормальный. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁴³ ФС.3.3.2.0009.18 Иммуноглобулин человека противостафилококковый. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

ФС.3.3.2.0010.18 Иммуноглобулин человека противостолбнячный. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

ФС.3.3.2.0011.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

ФС.3.3.2.0012.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутримышечного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

ФС.3.3.2.0013.18 Иммуноглобулин человека противоаллергический. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

ФС.3.3.1.0039.15 Иммуноглобулин человека противооспенный раствор, для внутримышечного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁴⁴ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-296-306-table-s1>

стандартов качества выявил несоответствие по очень важным показателям качества и, следовательно, необходимость гармонизации российских стандартов качества ЛП ИГЧ с международными требованиями по некоторым из них, а также в части совершенствования подходов к обеспечению их качества и унификации методов контроля. Показано, что ГФ РФ не регламентирует для ЛП ИГЧ такие показатели качества, как активатор прекалликреина, антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, иммуноглобулин А (для иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения), антитела к вирусу гепатита А (для иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения). Методики определения показателей «Белок», «Электрофоретическая однородность», «Молекулярные параметры» нуждаются в оптимизации и стандартизации.

Совершенствование национальных фармакопейных стандартов качества на лекарственные препараты иммуноглобулинов человека

Методология создания проектов ОФС и ФС

На основе проведенного анализа фармакопейных требований к качеству ЛП ИГЧ подготовлены проекты ОФС «Иммуноглобулины человека» и 3 ФС на ЛП ИГЧ нормальных по способу применения. В проектах ФС на ЛП ИГЧ нормальных по способу применения отмечается, что ЛП должен отвечать требованиям, которые приведены в ОФС «Иммуноглобулины человека» (если применимо), а также требованиям, указанным в самой ФС (показатели качества с указанием нормативных требований). При подготовке проекта ОФС «Иммуноглобулины человека», который содержит общую информацию, нами была выбрана стратегия по трем направлениям. В проект включены требования, применимые ко всем ЛП ИГЧ нормальных; требования к ЛП ИГЧ нормальных в зависимости от способа введения и лекарственной формы, а также включено описание методов испытаний по показателям «Белок», «Электрофоретическая однородность», «Молекулярные параметры».

Структура фармакопейных стандартов

Структура ОФС «Иммуноглобулины человека» состоит из следующих разделов: «Определение», «Производство» (особенности технологии), «Лекарственный препарат» (свойства, идентификация, испытания, количественное определение), далее следуют разделы «Хранение» и «Маркировка».

В отличие от действующей ОФС «Иммуноглобулины человека» в раздел «Производство» проекта ОФС внесено уточнение, что для получения препаратов ИГЧ «производство должно быть валидировано с целью подтверждения стабильности произведенных серий, сопоставимых с сериями, имеющими доказанную клиническую эффективность и безопасность. Стабильность ЛП ИГЧ должна быть подтверждена соответствующими испытаниями, проведенными при фармацевтической разработке».

В разработанных проектах ФС на ИГЧ нормальный для внутривенного и подкожного введения предусмотрено, что методы выделения фракции IgG должны обеспечивать получение ЛП, который будет безопасен в отношении передачи гемотрансмиссивных инфекций и не будет проявлять тромбогенной (прокоагулянтной) активности.

Общие требования на ЛП ИГЧ нормальных приведены для следующих показателей: «Видимые механические включения» и «Идентификация». Следует отметить, что предусмотрено проведение испытаний по показателям вирусной безопасности при соответствующем обосновании на этапах производства на готовом нерасфасованном продукте (при подтверждении, что последующий производственный процесс не влияет на качество ЛП по этим показателям), а в разделе «Испытания» эти показатели не предусмотрены.

В проекте были структурированы требования к показателям качества ЛП ИГЧ нормальных, выделив показатели по способу применения. Так, например, ЛП ИГЧ нормального для внутривенного введения должны подвергаться обязательному контролю качества по показателям «Антикомплемментарная активность», «Активатор прекалликреина» и «Осмоляльность».

ЛП ИГЧ нормального для внутривенного и подкожного введения должны отвечать требованиям по показателю «Анти-А и анти-В гемагглютинины», а препараты для внутривенного и подкожного введения (кроме иммуноглобулина человека антирезус Rh₀(D)) — по показателю «Анти-D антитела».

В подготовленном проекте ОФС «Иммуноглобулины человека» в соответствующих случаях показатели качества приведены с уточнением, для каких ЛФ применим тот или иной показатель. Например, ЛП в жидкой ЛФ должны контролироваться по показателю «Извлекаемый объем»; препараты в ЛФ лиофилизаты — по показателю «Вода» или «Потеря в массе при сушивании»; ЛП ИГЧ для парентерального применения — по показателям «Стерильность»,

«Пирогенность» или «Бактериальные эндотоксины» и «Имуноглобулин А».

Раздел «Описание» предусмотрен для всех фармакопейных статей на ЛП ИГЧ и содержит нормативные требования в зависимости от ЛФ (раствор или лиофилизат).

Подлинность ЛП — один из основных показателей их качества. В действующих ОФС и ФС ГФ РФ на иммуноглобулины человека подлинность (видоспецифичность) подтверждается наличием белков только сыворотки крови человека методом иммунодиффузии в геле и наличием основного компонента IgG методом иммуноэлектрофореза. Однако используемый ранее подход к подтверждению подлинности основывался на установлении видоспецифичности. В то же время начиная с 2019 г. подлинность плазмы человека для фракционирования, используемую для производства ЛП ИГЧ в соответствии с действующей ФС.3.3.2.0001.19⁴⁵, подтверждают наличием прослеживаемости доноров (документально). По этой причине в подготовленном проекте ОФС «Имуноглобулины человека» в разделе «Идентификация» предусмотрен метод иммуноэлектрофореза, с помощью которого подлинность подтверждают наличием основного компонента, соответствующего IgG сыворотки крови человека.

Спектр показателей качества

В разделе «Испытания» в зарубежных фармакопеях и в ГФ РФ приводятся показатели качества, а также ссылки на ОФС, в которых подробно изложены методы испытаний. К показателям качества, для оценки которых предусмотрены фармакопейные методики, относятся: «Белок», «Электрофоретическая однородность» и «Молекулярные параметры». Проблемный аспект гармонизации методологических подходов к оценке этих показателей заключается в различиях методик, приведенных в ГФ РФ и Ph. Eur., и подходов к их метрологическому обеспечению. Методологические подходы к стандартизации ЛП ИГЧ по вышеуказанным показателям должны быть направлены на стандартизацию методик и разработку доступных национальных стандартных образцов [12].

В соответствии с действующей ОФС «Имуноглобулины человека» ГФ РФ определение показателя «Белок» предусмотрено только колориметрическим методом с биуретовым реактивом. Методика предполагает использование стандартного образца, аттестованная

характеристика которого представлена в виде номинальной величины, позволяющей проводить расчет количественного содержания белка в испытуемом образце относительно стандартного [12]. Однако мировой подход основан на использовании прямого определения белка. В рамках гармонизации с Ph. Eur. в проекте ОФС «Имуноглобулины человека» предусмотрен метод определения белка с помощью минерализации серной кислотой с последующим расчетом количественного содержания белка по массовой доле азота (метод Кьельдаля). В проекте есть указание на допустимость проведения испытания биуретовым методом в соответствии с ОФС «Определение белка», метод 5 (колориметрический метод с биуретовым реактивом)⁴⁶.

Согласно Ph. Eur. электрофоретическую однородность определяют методом зонального электрофореза, где в качестве носителя могут быть использованы подходящие пленки из ацетата целлюлозы или агарозного геля. Если в качестве носителя используют ацетат целлюлозу, испытание может быть проведено методикой, описанной в монографиях. Если используют агарозные гели, являющиеся частью автоматизированной системы, то следуют инструкциям производителя. В отличие от Ph. Eur. в ГФ РФ в качестве носителя применяют пленки из ацетата целлюлозы. В качестве контрольного раствора предусмотрено использование реагента нормальной сыворотки крови человека. При этом требование к окончанию процесса электрофореза другое и заключается в идентификации полосы альбумина на расстоянии не менее 30 мм от линии старта. Кроме того, в Ph. Eur. в качестве раствора сравнения предусмотрено использование ФСО иммуноглобулина человека для электрофореза (Human immunoglobulin for electrophoresis, biological reference preparation (BRP) H1000000, EDQM). Различия в методике могут быть также связаны с конкретной моделью используемого оборудования. Методика определения однородности ЛП ИГЧ в подготовленном проекте ОФС «Имуноглобулины человека» гармонизирована с Ph. Eur.

Следует отметить, что требования к содержанию примесных белков приводятся в проектах ФС на иммуноглобулины человека (для внутривенного, внутримышечного и подкожного введения), где дана ссылка на ОФС «Имуноглобулины человека».

Показатель «Молекулярные параметры» в препаратах ИГЧ для парентерального применения

⁴⁵ ФС.3.3.2.0001.19 Плазма человека для фракционирования. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁴⁶ ОФС.1.2.3.0012.15 Определение белка. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

контролируется при оценке молекулярно-массового распределения белков. В Ph. Eur. этот показатель контролируют методом эксклюзионной хроматографии. В разделе «Молекулярные параметры» описано приготовление испытуемого раствора, раствора сравнения, подвижной фазы, приведены условия хроматографического разделения. В качестве раствора сравнения предусмотрено использование ФСО иммуноглобулина человека (молекулярные параметры). В рамках гармонизации с Ph. Eur. в подготовленном проекте ОФС «Иммуноглобулины человека» контроль показателя «Молекулярные параметры» предусмотрен методом эксклюзионной хроматографии, заменившей метод высокоэффективной жидкостной хроматографии в действующей ОФС.

С целью гармонизации с мировыми стандартами качества необходима разработка и аттестация ФСО для определения молекулярных параметров иммуноглобулинов. Нормативные требования по содержанию мономера IgG и его димерной формы, а также высокомолекулярных компонентов — полимеров и агрегатов гармонизированы в ГФ РФ с Ph. Eur. и указаны в проектах ФС. В них приведена ссылка на ОФС «Иммуноглобулины человека», в которой подробно изложена сама методика.

Анализ международных требований позволил установить необходимость создания современных методологических подходов к стандартизации и контролю качества ЛП ИГЧ российского производства. Гармонизация фармакопейных требований ГФ РФ с международными требова-

ниями должна осуществляться путем унификации перечня показателей качества и методов их оценки.

Наличие ФСО, аналогичных образцу BRP, позволит унифицировать условия учета приемлемости результатов испытания. Подготовленные проекты ОФС «Иммуноглобулины человека» и ФС на ЛП ИГЧ нормальных по способу применения гармонизированы с мировыми стандартами качества и отражают современный уровень фармакопейной стандартизации ЛП ИГЧ. Проекты ОФС и ФС на ЛП ИГЧ утверждены на заседании Совета Минздрава России по Государственной фармакопее и будут включены в приложение ГФ РФ XV издания.

ВЫВОДЫ

1. Результаты сравнительного анализа фармакопейных требований указали на необходимость гармонизации российских стандартов качества ЛП ИГЧ с фармакопеями ведущих стран мира, в первую очередь с Европейской фармакопеей.
2. На основе проведенного анализа фармакопейных требований к показателям качества ЛП ИГЧ подготовлены проекты фармакопейных статей для ГФ РФ XV издания в соответствии с современными принципами гармонизации национальных фармакопейных требований с региональными.
3. Для дальнейшей стандартизации методик определения отдельных показателей качества ЛП ИГЧ требуется разработка фармакопейных стандартных образцов.

Литература/References

1. Wilson BE, Freman CM. Immunoglobulin therapy for immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2024;45(5):364–70. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240053>
2. Мухина АА, Абрамова ИН, Кузьменко НБ и др. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(4):18–29. Mukhina AA, Abramova IN, Kuzmina NB, et al. Immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(4):18–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29>
3. Gröning R, Walde J, Ahlm C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 in immunocompromised patients: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2024;144:107046. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107046>
4. Farrugia A, Bansal M, Marjanovic I. Estimation of the latent therapeutic demand for immunoglobulin therapies in autoimmune neuropathies in the United States. *Vox Sang.* 2021;117(2):208–19. <https://doi.org/10.1111/vox.13134>
5. Васильев ЧЛ, Старкина ОВ. Иммуноглобулины человека как иммуномодулирующие препараты. *Молекулярная биология.* 2019;53(5):860–70. Vasiliev TL, Starkina OV. Pooled human immunoglobulin preparations as immunomodulating drugs. *Mol Biol.* 2019;53(5):758–66. <https://doi.org/10.1134/S002689841905015X>
6. Зубкова НВ. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2014;1(49):4–10. Zubkova NV. Biotechnological aspects of effective and safe processing of donor plasma: problems and prospects. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2014;1(4):4–10 (In Russ.). EDN: [SSXZEB](https://doi.org/10.1134/S002689841905015X)
7. Ghorbani J, Kompany-Zareh M, Tahmasebi E. Antibodies purification from human plasma using fractionation, chromatography and gel electrophoreses assisted by multivariate analysis of complimentary absorption and fluorescence spectra. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2021;1167:122526. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122526>

8. Орлова ЕС, Чепанов СВ, Зайнулина МС, Сельков СА. Клинико-иммунологическое обоснование протокола использования плазмафереза и внутривенных иммуноглобулинов у беременных с антифосфолипидным синдромом. *Медицинская иммунология*. 2025;27(1):35–44. Orlova ES, Chepanov SV, Zainulina MS, Selkov SA. Clinical and immunological substantiation of the protocol for the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulins in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Medical Immunology (Russia)*. 2025;27(1):35–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-UOP-2893>
9. Вахляевская СС, Костылева МН, Боткина АС и др. Практические аспекты применения внутривенных иммуноглобулинов для введения при различной патологии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(2):174–81. Vakhlayrskaya SS, Kostyleva MN, Botkina AS, et al. Practical aspects of the application of intravenous immunoglobulins for intravenous administration in various pathologies. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(2):174–81 (In Russ.). EDN: IFYDNG
10. Яруткин АВ, Багирова ВЛ. Государственная фармакопея XV издания: приоритетные направления развития. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):572–9. Yarutkin AV, Bagirova VL. State Pharmacopoeia of the Russian Federation edition XV: development priorities. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):572–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-572-579>
11. Корнилова ОГ, Багирова ВЛ. Фармакопейная стандартизация биологических лекарственных препаратов: основные принципы в условиях единого фармацевтического рынка. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(1):71–82. Kornilova OG, Bagirova VL. Pharmacopoeial standardisation of biological medicinal products: Basic principles for the common pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(1):72–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-71-82>
12. Устинникова ОБ, Щербаченко ИМ, Колесникова ОН и др. Перспективные вопросы оценки физико-химических показателей качества иммунобиологических лекарственных препаратов в условиях формирования регуляторной системы ЕАЭС. *Биомедицина*. 2024;20(3Е):117–28. Ustinnikova OB, Shcherbachenko IM, Kolesnikova ON, et al. Issues of physicochemical quality assessment of immunobiological medicinal products in the context of formation of a regulatory system in the Eurasian Economic Union. *Journal Biomed*. 2024;20(3E):117–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-117-128>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» опубликована *таблица S1*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-296-306-table-s1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **О.А. Демидова** — написание текста рукописи, формулировка выводов; **О.Г. Корнилова** — концепция работы, редактирование и критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; **В.Л. Багирова** — утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Additional information. Table S1 is published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-296-306-table-s1>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows: **O.A. Demidova** drafted the manuscript, formulated the conclusions; **O.G. Kornilova** conceptualised the work, critically revised and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication; **V.L. Bagirova** approved the final version of the manuscript for publication.

Об авторах / Authors

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук / **Olga A. Demidova**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

Корнилова Ольга Геннадьевна, д-р фарм. наук / **Olga G. Kornilova**, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1439-2052>

Багирова Валерия Леонидовна, д-р фарм. наук, проф. / **Valeria L. Bagirova**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-6158>

Поступила 12.03.2025

После доработки 31.07.2025

Принята к публикации 12.09.2025

Received 12 March 2025

Revised 31 July 2025

Accepted 12 September 2025