



Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения: разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики

А.В. Иванов¹ , О.В. Белякова¹ , А.И. Семичева¹ , Т.В. Вязникова¹ ,
Е.И. Саканян¹ , Т.И. Смолянова² , А.Р. Соколова¹ , Д.М. Трофимов¹ ,
А.М. Николаева^{1,✉}

¹ Акционерное общество Научно-производственное объединение «Микроген»,
2-й Волконский переулок, д. 10, Москва, 127473, Российская Федерация

² Акционерное общество «Национальная иммунобиологическая компания»,
2-й Волконский переулок, д. 10, Москва, 127473, Российская Федерация

✉ Николаева Алевтина Максимовна; a.m.nikolaeva@microgen.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на значительное снижение заболеваемости острым гепатитом В (ГВ) благодаря вакцинопрофилактике, экстренная специфическая профилактика ГВ остается актуальной проблемой для глобального здравоохранения и здравоохранения Российской Федерации. Совершенствование методов экстренной профилактики, в частности переход на внутривенные формы специфического иммуноглобулина, обладающие более высокой биодоступностью и способностью быстро создавать защитный титр антител, позволит обеспечить надежную защиту лицам в группах высокого риска заражения ГВ. В Российской Федерации иммуноглобулины человека (ИГЧ) против ГВ представлены препаратом Антигеп (Россия) для внутримышечного введения и зарубежным препаратом Неогепатект (Германия) для внутривенного введения. Для совершенствования иммунопрофилактики ГВ и реализации политики импортозамещения актуальны исследования по разработке первого российского лекарственного препарата ИГЧ против ГВ для внутривенного введения.

ЦЕЛЬ. Разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики российского препарата иммуноглобулина человека против гепатита В для внутривенного введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ИГЧ против ГВ (Антигеп-Нео) получали из плазмы крови доноров с высоким уровнем антител к вирусу ГВ. Качество препарата оценивали по физико-химическим, биологическим и молекулярным параметрам, содержанию иммуноглобулина А, функциональному состоянию Fc-фрагмента и тромбогенному потенциалу. Фармакокинетику изучали в рамках доклинических (кролики) и клинических (добровольцы) исследований. Препараты Неогепатект и Антигеп использовали в качестве препаратов сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Технология получения ИГЧ основана на стандартном спиртовом фракционировании по методу Кона с последующей хроматографической очисткой и трех стадиях удаления и инактивации вирусов. Полученный препарат демонстрировал вирусную безопасность и содержит более 95% действующего вещества — иммуноглобулины класса G (IgG), из которых более 99% — мономеры и димеры. Препарат характеризовался низкой антикомплементарной активностью ($0,17 \pm 0,06$ CH₅₀/мг IgG), низким содержанием активатора прекалликреина ($7,45 \pm 2,11$ МЕ/мл) и отсутствием тромбогенного потенциала. Биэквивалентность препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект подтверждена в доклинических и клинических исследованиях. Фармакокинетические параметры сравниваемых препаратов статистически не различались.

ВЫВОДЫ. Разработанный иммуноглобулин человека против гепатита В (препарат Антигеп-Нео) соответствует нормативным требованиям по качеству и вирусной безопасности. Доклинические и клинические исследования подтвердили близкую фармакокинетику Антигеп-Нео и препарата сравнения Неогепатект.

Ключевые слова: гепатит В; ВГВ; внутривенное введение; иммуноглобулин G; плазма; кролики; биоэквивалентность; постконтактная профилактика; экстренная специфическая профилактика; лекарственные препараты; иммуноглобулин против гепатита В

Для цитирования: Иванов А.В., Белякова О.В., Семичева А.И., Вязникова Т.В., Саканян Е.И., Смолянова Т.И., Соколова А.Р., Трофимов Д.М., Николаева А.М. Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения: разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(4):400–412. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Human hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration: Development, quality control, viral safety, and pharmacokinetics research

Alexander V. Ivanov¹ , Olga V. Beliakova¹ , Anastasia I. Semicheva¹ ,
Tatyana V. Vyaznikova¹ , Elena I. Sakanjan¹ , Tatiana I. Smolyanova² ,
Alina R. Sokolova¹ , Denis M. Trofimov¹ , Alevtina M. Nikolaeva¹ , 

¹ Microgen, 10 2nd Volkonsky Ln., Moscow 127473, Russian Federation

² National Immunobiological Company, 10 2nd Volkonsky Ln., Moscow 127473, Russian Federation

✉ Alevtina M. Nikolaeva; a.m.nikolaeva@microgen.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite the decreasing acute hepatitis B (HBV) incidence due to active vaccine prophylaxis, HBV-specific post-exposure prophylaxis is still a relevant problem for both global and Russian healthcare. Advanced post-exposure prophylaxis, particularly intravenous specific immunoglobulin with its higher bioavailability and fast formation of protective titre, will better protect high-risk groups. Preparations of hepatitis B human immunoglobulins available in Russia are Antigep (Russia) for intravenous administration and Neohepatect (Germany). Enhancing vaccine prophylaxis of hepatitis B and import substitution requires development studies of the first hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration produced in Russia.

AIM. This study aimed to develop Russian human HBV immunoglobulin for intravenous administration and perform quality control, safety and pharmacokinetics study.

MATERIALS AND METHODS. Human HBV immunoglobulin (Antigep-Neo) was obtained from the blood plasma of donors with high anti-HBV levels. Antigep-Neo was evaluated according to physico-chemical, biological, and molecular parameters, immunoglobulin A level, activity of the Fc function, and thrombogenic potential. Pharmacokinetic properties were studied in preclinical (rabbit) and clinical (healthy volunteers) studies. Neohepatect and Antigep immunoglobulin preparations were used as comparator drugs.

RESULTS. Production of human antigenoglobulin is based on the standard Cohn fractionation followed by chromatographic purification and three virus removal and inactivation steps. Antihep-Neo is safe, it contains more than 95% of the human IgG, of them more than 99% are monomers and dimers. The product showed low anticomplementary activity (0.17 ± 0.06 CH₅₀/mg IgG) and low concentration of prekallikrein activator (7.45 ± 2.11 IU/mL) and had no thrombogenic potential.

Bioequivalence of Antigep-Neo and Neohepatect was confirmed in preclinical and clinical trials (differences in the pharmacokinetic profiles were not statistically significant).

CONCLUSIONS. The developed human HBV immunoglobulin (Antigep-Neo) meets quality and safety regulatory requirements. Preclinical and clinical studies have confirmed similar pharmacokinetic profile of Antigep-Neo and Neohepatect (comparator).

Keywords: hepatitis B; HBV; intravenous administration; immunoglobulin G; plasma; rabbits; bioequivalence; post-exposure prophylaxis; emergency prophylaxis; medicinal products; hepatitis B immunoglobulin

For citation: Ivanov A.V., Belyakova O.V., Semicheva A.I., Vyaznikova T.V., Sakanjan E.I., Smolyanova T.I., Sokolova A.R., Trofimov D.M., Nikolaeva A.M. Human hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration: Development, quality control, viral safety, and pharmacokinetics research. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(4):400–412. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит В (ВГВ) по-прежнему остается актуальной проблемой как для глобального здравоохранения, так и для здравоохранения Российской Федерации. При инфекции, вызванной ВГВ, возможны разные клинические исходы, например острый бессимптомный или хронический гепатит В (ХГВ). ХГВ приводит к длительному воспалению и повреждению печени с прогрессированием до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. Ежегодно в мире 1,5–2 млн человек умирают от последствий инфицирования ВГВ, в том числе около 100 тыс. — от фульминантного ВГВ, 500 тыс. — от острого ВГВ, около 700 тыс. — от цирроза печени и 200 тыс. — от гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Несмотря на применение безопасных и эффективных вакцин для борьбы с передачей вируса, более 2 млрд человек в мире инфицированы ВГВ, более 250 млн человек имеют хроническую форму инфекции. Ежегодно регистрируется около 1,2 млн новых случаев острого гепатита В (ОГВ)¹. В России количество инфицированных ВГВ лиц превышает 5 млн, при этом доля желтушных форм составляет 10–40% [4]. Заболеваемость гепатитом В наиболее распространена среди лиц молодого возраста [5].

Реализация комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий в Российской Федерации² позволила достичь снижения заболеваемости ОГВ в >100 раз [3]. Однако заболеваемость ХГВ на протяжении последних пяти лет находится практически на одном уровне: 9–10 случаев на 100 тыс. населения. В настоящее время именно хронические и латентные

варианты гепатита В определяют основную часть эпидемического процесса, социальную значимость и прогноз данной инфекции. При инфицировании ВГВ взрослого человека хронизация инфекции наблюдается в 10% случаев, из которых в 70% случаев формируется вирусоносительство и лишь в 30% развивается прогрессирующий гепатит [3].

Высокий риск заражения ВГВ существует в случаях гемотрансфузии вирусосодержащей донорской плазмы крови. В группе высокого риска заражения ВГВ находятся пациенты с хронической почечной недостаточностью, получающие курсы гемодиализа. Естественную передачу ВГВ вертикальным и половым путем в высшей степени трудно контролировать. Инфицирование новорожденных от матерей — хронических вирусоносительниц, особенно с признаками активной вирусной репродукции (наличие HBeAg), с последующим развитием хронической инфекции достигает 90% по сравнению с детьми, инфицированными в возрасте от 1 до 5 лет (30–50%), и людьми, инфицированными во взрослом возрасте (<5%). В этих случаях необходима экстренная специфическая профилактика [6–8].

Препараты иммуноглобулина против гепатита В, наряду с вакцинацией, являются основополагающим элементом экстренной профилактики инфекции, что отражено во всех действующих российских и зарубежных клинических рекомендациях. Для профилактики ВГВ используются препараты иммуноглобулина против гепатита В для внутримышечного (в/м) введения: Аунатив (Австрия), Иммуногам (Великобритания), Гепуман В (Италия), Антигеп (Россия) и внутривенного

¹ Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. WHO; 2024.

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Роспотребнадзор; 2025.

(в/в) введения: ГепаГам В (Канада), Неогепатект (Германия), ВенБиг (Швейцария) и др. [9].

Иммуноглобулины для в/м введения имеют относительно низкую биодоступность. Резорбция препарата осуществляется из места введения в течение 2–3 сут. Больше половины препарата подвергается разрушению протеолитическими ферментами и задерживается в мышечной ткани. Кроме того, низкая скорость поступления антител в системный кровоток не позволяет быстро создавать высокие концентрации антител в неотложных ситуациях. Препараты для в/в введения имеют существенные преимущества перед иммуноглобулинами для в/м введения, так как их применение способствует достижению эффективных концентраций антител в крови в кратчайшие сроки [10]. Международный опыт использования иммуноглобулина против гепатита В для в/в введения свидетельствует о его высокой профилактической и лечебной эффективности [11, 12].

В настоящее время иммуноглобулин против гепатита В для в/в введения широко используется для профилактики инфицирования при трансплантации печени [13, 14] в целях снижения вероятности отторжения иммунной системой трансплантата и блокирования клеточных рецепторов вируса. В США и европейских медицинских центрах введение иммуноглобулина против гепатита В в терапию пациентов после трансплантации печени позволило увеличить уровень выживаемости с 50 до 80% [15, 16].

Таким образом, накопленный опыт использования иммуноглобулина против гепатита В специалистами разных стран свидетельствует о высокой профилактической эффективности формы препарата для внутривенного введения. В связи с этим разработка отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения против гепатита В является актуальной.

Цель работы – разработка, контроль качества, исследование вирусной безопасности и фармакокинетики российского препарата иммуноглобулина человека против гепатита В для внутривенного введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения получали из плазмы крови здоровых доноров, протестированной на наличие маркеров инфекций, передающихся

с кровью, и соответствующей требованиям ФС.3.3.2.00011.19³, содержащей антитела к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В⁴. Производство препарата Антигеп-Нео осуществляли на базе АО «НПО «Микроген» (филиал АО НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед»).

В качестве препаратов сравнения использовали лекарственный препарат Неогепатект, который представляет собой иммуноглобулин человека против гепатита В, раствор для инфузий 50 МЕ/мл (Biotest Pharma, Германия), и препарат Антигеп – иммуноглобулин человека против гепатита В, раствор для внутримышечного введения 50 МЕ/мл (АО «НПО «Микроген», Россия).

Методы

Оценку физико-химических и биологических свойств иммуноглобулина проводили в соответствии с требованиями нормативных документов Минздрава России.

Молекулярные параметры препаратов иммуноглобулина оценивали на хроматографической колонке BioSep Sec-s3000 (Phenomenex, США). В качестве препарата сравнения использовали европейский стандартный образец Human immunoglobulin (molecular size) BRP European Pharmacopoeia reference standard (code Y0000488, Sigma-Aldrich, Германия).

Содержание иммуноглобулина А определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу Манчини с использованием набора реагентов «Моно-РИД-Г, А, М Сыворотки диагностические моноспецифические против IgG(H), IgA(H), IgM(H) человека сухие по ТУ 9389-145-14237183-2009» (АО НПО «Микроген», Россия).

Соотношение подклассов иммуноглобулина класса G оценивали с помощью тест-системы Human IgG Subclass Profile ELISA KIT (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя.

Определение функционального состояния Fc-фрагмента проводили с помощью реакции коагуляции, которая основана на способности белка А стафилококка штамма Cowan I избирательно связываться с Fc-фрагментом иммуноглобулинов класса G [17]. В качестве положительного контроля использовали стандартный образец иммуноглобулина Human immunoglobulin BRP (Fc function and molecular size) European Pharmacopoeia

³ ФС.3.3.2.00011.19 Плазма человека для фракционирования. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

⁴ ФС.3.3.2.00011.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

reference standard (code Y0001512, Sigma-Aldrich, Германия). Отрицательным контролем служил образец иммуноглобулина, лишенный Fc-фрагмента (образец содержит только Fab₂-фрагменты) [18]. Методика получения образца отрицательного контроля более подробно описана в онлайн-приложении 1 (опубликовано на сайте журнала⁵). Стандартный образец, испытуемые образцы и образец отрицательного контроля переносили на стекло, затем к этим образцам добавляли суспензию стафилококка штамм Cowan-I в равном объеме. Результатом взаимодействия реагентов являлось образование агглютинатов в капле.

Индекс активности функции Fc (I_{Fc}) рассчитывали по формуле (1):

$$I_{Fc} = \frac{T_s}{T} \times 100, \quad (1)$$

где T_s — время образования агглютинатов в стандартном образце; T — время образования агглютинатов в испытуемом или контрольном образцах.

Оценку тромбогенного потенциала готовой лекарственной формы препарата иммуноглобулина осуществляли на модели венозного стаза по методу S. Wessler [19, 20] с использованием кроликов породы Советская шиншилла (2,0–2,5 кг). Миорелаксацию проводили при в/м введении препарата Ксила® (Interchemie werken «De Adelaar» B.V., Нидерланды) в дозе 0,15–0,20 мл/кг; общую анестезию — при в/м введении препарата Золетил® 100 (Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 0,15–0,2 мл/кг с добавлением 0,9% раствора натрия хлорида до объема 1,0 мл.

Доклиническое исследование препарата. Сравнительное изучение фармакокинетических свойств препаратов Антигеп-Нео, Неогепатект и Антигеп проводили на 15 кроликах-самках породы Советская шиншилла (по 5 животных в группе) массой 2,0–2,5 кг (возраст 4,5–5 мес.), которые были получены из филиала АО «НПО Микроген» в с. Горный Чишминского района Республики Башкортостан «Питомник лабораторных животных». Все исследования были одобрены локальным Комитетом инспекторов по контролю качества доклинических исследований Филиала АО «НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед» от 20.03.2017 и проведены в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EU от 22.09.2010 об охране животных, используемых в научных целях.

Кролики содержались в отдельном помещении вивария в индивидуальных клетках, оснащенных кормушкой и поилкой, по одной особи, при температуре от 20 до 23°C и относительной влажности не ниже 45%. В помещениях для содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения и 15-кратный воздухообмен в 1 ч с помощью приточно-вытяжной вентиляции. У кроликов был свободный доступ к чистой питьевой воде и корму.

Препараты Антигеп-Нео (200 МЕ, объем 4 мл) и Неогепатект (200 МЕ, объем 4 мл) вводили внутривенно в ушную вену; препарат Антигеп [21] (200 МЕ, объем 4 мл) вводили животным внутримышечно в область бедра. Забор крови осуществляли из ушной вены через 1, 4 и 24 ч после введения препаратов с последующим ежедневным забором крови на протяжении 20 сут. Формирование групп кроликов, пути и схемы введения препаратов, а также забора крови были выбраны в соответствии с руководящими принципами этического использования животных (3R): минимальной инвазивности, болезненности и стресса для животных.

Клиническое исследование препарата. Клиническое исследование (КИ) иммуноглобулина Антигеп-Нео проводилось в рамках простого слепого сравнительного рандомизированного одноцентрового исследования фазы I–II на двух параллельных группах здоровых добровольцев в соответствии с Протоколом исследования № АГБ-Р-I-00-007/2016 (разрешение Минздрава России № 177 от 18.04.2018). Цель КИ заключалась в изучении фармакокинетики препарата иммуноглобулина человека против гепатита В. Введение препарата добровольцам и наблюдение за ними проводилось в период с января по май 2019 г. Всего в КИ приняли участие 48 здоровых добровольцев (24 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 18 до 50 лет, удовлетворяющих критериям включения и невключения в соответствии с утвержденным протоколом клинического исследования № АГБ-Р-I-00-007/2016⁶. Критерии включения и невключения более подробно описаны в онлайн-приложении 2 (опубликовано на сайте журнала⁷). До начала исследования каждым добровольцем было подписано информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в данное исследование. Все исследования проводили в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (Международная конференция

⁵ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex1>

⁶ Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.

⁷ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex2>

по гармонизации, 1996 г.) и с Хельсинкской Декларацией (Всемирная медицинская ассоциация, 2008 г.), а также в соответствии с ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и Решением ЕАЭС № 79.

Исследование состояло из трех периодов: скрининг (до 7 сут), период введения препаратов (госпитализация в течение 24 ч), период последующего наблюдения (104 сут с момента введения препарата). По результатам скрининга добровольцы были распределены на две группы по 24 человека (50% женщин, 50% мужчин): группа 1 — введение исследуемого препарата Антигеп-Нео (средний возраст $30,00 \pm 8,40$ года); группа 2 — введение препарата сравнения Неогепатект (средний возраст $29,92 \pm 9,33$ года). Рандомизация проводилась методом конвертов. Все добровольцы получили однократную инфузию иммуноглобулинов в дозе не менее 500 МЕ (10 мл). На 8, 12, 17, 24, 31, 38, 45, 59, 73, 87, 104 сут добровольцы посещали исследовательский центр с целью контроля за состоянием здоровья и забора проб крови для исследования фармакокинетики.

Определение уровня антител к HBsAg проводили с использованием набора реагентов для иммуноферментного качественного и количественного определения антител к HBs-антигену вируса гепатита В в сыворотке (плазме) крови (АО «Вектор Бест», Россия) в соответствии с инструкцией по применению.

Определяли следующие основные фармакокинетические параметры: максимальное значение концентрации специфических антител IgG к ВГВ (C_{\max}) и время его достижения (T_{\max}); площадь под кривой (AUC) «концентрация специфических антител IgG к ВГВ — время» с момента введения препарата до последнего определяемого значения концентрации специфических антител IgG к ВГВ во временной точке t (AUC_{0-t}) или «до бесконечности» ($AUC_{0-\infty}$), рассчитанная методом трапеций. Кроме того, определяли дополнительные фармакокинетические параметры: период полувыведения специфических антител IgG к ВГВ ($T_{1/2}$) и константу скорости элиминации (K_{el}), оцениваемую по угловому коэффициенту линии регрессии, который рассчитывали по методу наименьших квадратов.

Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получение препарата иммуноглобулина

В АО «НПО «Микроген» разработана и успешно применяется универсальная технологическая платформа для получения препаратов иммуноглобулинов для в/в введения Биогам, КОВИД-глобулин [22, 23] и препарата Антигеп-Нео. Технология (способ получения) защищена патентом ЕАЭС № 043526⁸. Блок-схема получения препарата Антигеп-Нео представлена на *рисунке 1*.

Технология основана на стандартном спиртовом фракционировании по методу Кона и хроматографической очистке через систему из трех последовательно соединенных колонн, заполненных гидрофобным, анионо- и катионообменными сорбентами. Препарат концентрируют с помощью тангенциальной ультрафильтрации с последующей стерилизующей фильтрацией.

Изучение вирусной безопасности препарата

Вирусная безопасность иммуноглобулинов, полученных по универсальной технологии, обеспечивается благодаря следующим мероприятиям: отбор и обследование доноров; тестирование плазмы для фракционирования на маркеры гемотрансмиссивных инфекций и карантинизация плазмы; включение трех специализированных стадий инактивации и/или удаления вирусов. Такие стадии включают обработку смесью сольвент-детергента, нанофильтрацию и инкубацию в растворе с низким значением pH [24], что соответствует нормативным требованиям⁹, согласно которым для обеспечения вирусной безопасности процесс производства препаратов иммуноглобулинов должен включать не менее двух ортогональных стадий инактивации вирусов.

В процессе проведенной валидации вирусной редукции с использованием модельных вирусов было показано снижение вирусной нагрузки на величину R (фактор снижения вирусной нагрузки)¹⁰ $\geq 10,0 \log_{10}$ для оболочечных и $\geq 5,0 \log_{10}$ для безоболочечных вирусов, что свидетельствует об эффективности процедуры инактивации и/или удаления вирусов (*табл. 1*).

Изучение основных показателей качества препарата иммуноглобулина

Результаты исследований физико-химических, иммунологических и микробиологических свойств лекарственного препарата Антигеп-Нео,

⁸ <https://patents.google.com/patent/EA043526B1/ru>

⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁰ Величина R должна превышать $4,0 \log_{10}$ для эффективной вирусной инактивации согласно Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

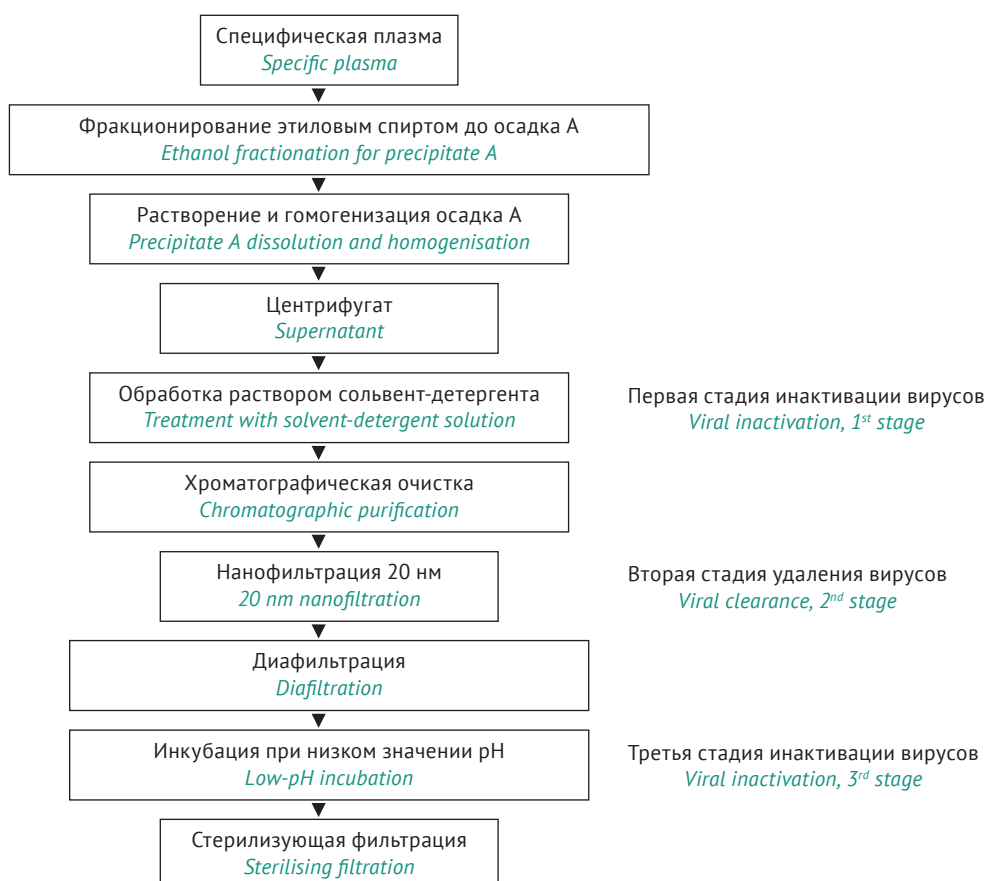


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Блок-схема получения препарата иммуноглобулина Антиген-Нео. Осадок А – белковая фракция плазмы крови, из которой выделяют иммуноглобулин G; нанофильтрация 20 нм – фильтрация через фильтр с диаметром пор 20 нм.

Fig. 1. Production flowchart of Antigen-Neo immunoglobulin preparation. Precipitate A, protein fraction of blood plasma used to separate immunoglobulin G; 20 nm nanofiltration, filtration through a filter with a pore diameter of 20 nm.

полученного в производственных условиях, представлены в *таблице 2*. Разработанный иммуноглобулин против гепатита В полностью соответствует требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации¹¹ и Европейской фармакопеи¹².

Таким образом, разработанная технологическая платформа для получения иммуноглобулинов для в/в введения, в том числе специфических иммуноглобулинов, позволяет максимально сохранить естественную структуру иммуноглобулина с полноценной функцией Fc-фрагмента и получить высокоочищенный препарат, 99% которого представлены мономерами и димерами.

Изучение фармакокинетического профиля препарата иммуноглобулина

На следующем этапе исследования проведено сравнение фармакокинетических пара-

метров препаратов Антиген-Нео, Неогепатект и Антиген. После в/в введения препарата Антиген-Нео или Неогепатект максимальное содержание общих IgG в сыворотке крови животных достигалось уже через 1 ч, тогда как после в/м введения – через 1 сут. Кроме того, защитный титр антител против гепатита В (не менее 10 мМЕ/мл) сохранялся в течение 15 сут после в/в введения препаратов и в течение 13 сут после в/м введения препарата Антиген (*рис. 2*). Фармакокинетические параметры (AUC , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, K_{el}) препаратов Антиген-Нео и Неогепатект достоверно не отличались ($p > 0,05$) (*табл. 3*). Относительная биодоступность препаратов составила 1,05, что свидетельствует об их биоэквивалентности. Максимальное содержание антител составило 3672,6 и 1407,0 мМЕ/мл после в/в введения препарата Антиген-Нео и в/м введения препарата Антиген соответственно.

¹¹ ОФС.1.8.1.0003.15 Иммуноглобулины человека. Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд.; 2023.

¹² 01/2015:1016 Human hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration. European Pharmacopeia 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

Таблица 1. Оценка эффективности вирусной редукции при производстве препаратов иммуноглобулина человека по универсальной технологии

Table 1. Evaluation of viral reduction efficiency in the production of human immunoglobulin preparations as per universal technology

Стадии удаления/инактивации вирусов <i>Virus inactivation/removal</i>	Фактор вирусной редукции, \log_{10} / <i>Virus reduction factor, \log_{10}</i>							
	Оболочечные вирусы <i>Enveloped viruses</i>					Безоболочечные вирусы <i>Non-enveloped viruses</i>		
	ВГВУ <i>DHBV</i>	ВИЧ-1 <i>HIV-1</i>	ВГС <i>HCV</i>	ВГВ <i>HBV</i>	ВВД-БС КРС <i>BVDV</i>	В19В <i>B19V</i>	Парвовирус свиной <i>PPV</i>	ЭМКВ <i>EMCV</i>
Обработка раствором сольвент/детергента <i>Solvent/detergent treatment</i>	≥5,0	≥6,0	–	–	≥4,0	–	–	–
Фракционирование этиловым спиртом до осадка А <i>Ethanol fractionation for precipitate A</i>	–	–	4,2–4,3	5,1–5,5	–	4,4–4,7	–	–
Инкубация при низком значении pH <i>Low-pH incubation</i>	≥5,0	≥4,0	–	–	5,5–6,1	–	–	–
Хроматографическая очистка <i>Chromatography purification</i>	–	–	2,2–2,3	3,5–3,7	–	3,7–3,8	–	–
Нанофильтрация (20 нм) <i>Nanofiltration (20 nm)</i>	–	≥4,0	4,0–4,1	4,2–4,3	≥5,0	4,0–4,2	≥5,0	≥5,0
Суммарный фактор редукции <i>Cumulative reduction factor</i>	≥10,0	≥14,0	≥10,4	≥12,8	≥14,5	≥12,2	>5,0	>5,0

Таблица составлена авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data.

Примечание. ВГВУ — вирус гепатита В уток (РНК-содержащий вирус); ВИЧ-1 — вирус иммунодефицита человека 1 (РНК-содержащий вирус); ВГС — вирус гепатита С (РНК-содержащий вирус); ВГВ — вирус гепатита В (ДНК-содержащий вирус); ВВД-БС КРС — возбудитель вирусной диареи — болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота (РНК-содержащий вирус); В19В — парвовирус В19 (ДНК-содержащий вирус); ЭМКВ — вирус энцефаломиокардита; «–» — показатель не определялся; нанофильтрация 20 нм — фильтрация через фильтр с диаметром пор 20 нм.

Note. DHBV, duck hepatitis B virus (RNA-containing virus); HIV-1, human immunodeficiency virus type 1 (RNA-containing virus); HCV, hepatitis C virus (RNA-containing virus); HBV, hepatitis B virus (DNA-containing virus); BVDV, bovine viral diarrhoea virus (RNA-containing virus); B19V, human parvovirus B19 (DNA-containing virus); PPV, porcine parvovirus; EMCV, encephalomyocarditis virus; –, not measured; nanofiltration 20 nm, filtration through a filter with a pore diameter of 20 nm.

Биоэквивалентность препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект была подтверждена и в наблюдениях на добровольцах. На *рисунке 3* представлен фармакокинетический профиль в линейных координатах исследуемого препарата и препарата сравнения. Как видно из полученных результатов, форма кривых, отражающих зависимость специфической активности от времени, для сравниваемых препаратов практически не отличалась.

Максимальное значение концентрации специфических антител IgG к ВГВ в образцах сыворотки крови добровольцев, получивших препарат Антигеп-Нео, составляло 70,0±18,3 мМЕ/мл; для препарата сравнения Неогепатект такой показатель составил 87,4±19,3 мМЕ/мл. Значение параметра AUC_{0-t} для препарата Антигеп-Нео составляло 39790,8±8575,2 мМЕ×ч/мл; для препарата сравнения Неогепатект значение AUC_{0-t} соответствовало 43478,7±8087,9 мМЕ×ч/мл. Анализ

полученных результатов показал, что различия фармакокинетических параметров препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект статистически не значимы ($p>0,05$), что свидетельствует о биоэквивалентности препаратов.

Препарат Антигеп-Нео — первый иммуноглобулин человека против гепатита В для в/в введения российского производства соответствует требованиям к препаратам иммуноглобулинов для в/в введения четвертого поколения: высокая чистота IgG с нормальным распределением по подклассам, содержание мономеров и димеров более 95%, высокая активность Fc-фрагмента молекулы, многоступенчатая схема вирусной инактивации, включающая не менее двух самостоятельных методов (сольвент-детергентная обработка, нанофильтрация и инкубация при низком значении pH) [25].

Результаты проведенного исследования могут служить основой для составления рекомендаций по применению разработанного лекарственного

Таблица 2. Основные показатели качества иммуноглобулина Антигеп-Нео для внутривенного введения
Table 2. The main parameters of Antigep-Neo immunoglobulin for intravenous administration

Название параметра ^a <i>Parameter^a</i>	Нормативные требования к показателям качества <i>Regulatory requirements for quality parameters</i>	Значение параметра ^c <i>Value^c</i>
Электрофоретическая однородность, % <i>Purity, %</i>	≥95 от общего содержания белка <i>≥95 of the total protein</i>	96,90±0,22
Молекулярные параметры <i>Distribution of IgG molecular size</i>	Содержание мономеров и димеров иммуноглобулина G должно быть ≥90,0% <i>IgG mono- and dimers not less than 90.0%</i>	99,78±0,08
	Содержание полимеров и агрегатов должно быть ≤3,0% <i>Polymers and aggregates not more than 3.0%</i>	0,15±0,01
Содержание иммуноглобулина A, мг/мл <i>Immunoglobulin A, mg/mL</i>	≤0,5	0,13±0,06
Фактор концентрирования <i>Concentration factor</i>	≥3 раза по сравнению с исходной плазмой <i>Not less than threefold compared to baseline plasma</i>	5,13±0,04
Специфическая активность (содержание антител к HBsAg), МЕ/мл <i>Specific activity (the content of antibodies to HBsAg), IU/mL</i>	≥50	73,95±5,07
Антикомплементарная активность, CH ₅₀ /мг иммуноглобулина <i>Anti-complementary activity, CH₅₀/mg immunoglobulin</i>	1 мг белка иммуноглобулина не должен связывать более 1 ед. (CH ₅₀) комплемента <i>1 mg immunoglobulin should not bind more than one complement unit (CH₅₀)</i>	0,17±0,06
Анти-A гемагглютинины <i>Haemagglutinins anti-A</i>	≤1:64 (титр / <i>titre</i>)	1:8
Анти-B гемагглютинины <i>Haemagglutinins anti-B</i>	≤1:64 (титр / <i>titre</i>)	1:8
Анти-D антитела <i>Anti-D antibodies</i>	Содержание анти-D антител в препарате должно быть не более, чем в положительном стандартном образце <i>Anti-D antibodies in the drug does not exceed that of the positive reference standard</i>	Соответствует <i>Complies</i>
Распределение по подклассам <i>IgG subclass distribution</i>	Соотношение подклассов иммуноглобулина G должно соответствовать нормальной плазме человека <i>IgG subclass proportion corresponds to normal human plasma</i>	Соответствует <i>Complies</i>
Активность Fc-фрагмента, % <i>Fc function, %</i>	≥60% относительно стандартного образца ^b <i>Not less than 60% of the reference standard^b</i>	170,66±17,95
Активность прекалликреина, МЕ/мл <i>Pre kallikrein activity, IU/mL</i>	≤35	7,45±2,11
Тромбогенный потенциал <i>Thrombogenic potential</i>	Не должно наблюдаться образование тромба <i>No clotting</i>	Соответствует <i>Complies</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data.

Примечание. Fc — фрагмент иммуноглобулинов, состоящий из C-доменов тяжелой и легкой цепи; МЕ — международные единицы; CH₅₀ — общая гемолитическая способность комплемента; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В.

^a Показатели качества иммуноглобулина представлены в соответствии с требованиями ОФС.1.8.1.0003.15 Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд., 2023 и 01/2015:1016 Ph. Eur., 11th ed., 2024.

^b Human Immunoglobulin BRP (Fc function and molecular size), code Y0001512, Ph. Eur.

^c Среднее арифметическое ± стандартное отклонение (среднее по трем сериям).

Note. Fc, immunoglobulin fragment consisting of heavy and light chain C domains; IU, international units; CH₅₀, total haemolytic capacity of complement; HBsAg, the surface antigen of hepatitis B virus.

^a Immunoglobulin quality indicators are presented in accordance with the requirements of general pharmacopoeia monograph 1.8.1.0003.15 of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 15th ed., 2023, and 01/2015:1016 Ph. Eur., 11th ed., 2024.

^b Human Immunoglobulin BRP (Fc function and molecular size), code Y0001512, Ph. Eur.

^c Arithmetic mean ± standard deviation (the average of the three series).

Таблица 3. Основные фармакокинетические параметры препаратов иммуноглобулинов против гепатита В (по данным доклинического исследования)

Table 3. Main pharmacokinetic parameters of the immunoglobulin preparations against hepatitis B (according to the preclinical study)

Параметр <i>Parameter</i>	Препарат / <i>Preparation</i>		
	Антигеп-Нео <i>Antigep-Neo</i>	Неогепатект <i>Neohepatect</i>	Антигеп <i>Antigep</i>
C_{max} , мМЕ/мл / C_{max} , mIU/mL	3672,0±1465,0	3946,0±2018,0	1407,0±237,0
T_{max} , ч / T_{max} , hour	1,0	1,0	24,0
AUC_{0-480} , мМЕ×ч/мл AUC_{0-480} , mIU×hour/mL	224937,9±89249,0	214451,5±114430,3	192112,4±51336,4
K_{el} , ч ⁻¹ / K_{el} , hour ⁻¹	0,016±0,002	0,018±0,002	0,007±0,001
$T_{1/2}$, ч / $T_{1/2}$, hour	42,4±4,3	37,8±3,6	93,9±12,3

Таблица составлена авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data.

Примечание. МЕ — международные единицы; C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества; T_{max} — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества; AUC_{0-480} — площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества — время» в течение 480 ч; K_{el} — показатель константы элиминации; $T_{1/2}$ — время полувыведения лекарственного вещества.

В таблице представлены средние арифметические значения ± стандартные отклонения ($n=20$).

Note. IU, international units; C_{max} , the maximal concentration of the medicinal substance; T_{max} , the time to reach the maximum concentration of the medicinal substance; AUC_{0-480} , the area under the curve “concentration of the medicinal substance vs time” for 480 hours; K_{el} , parameter constant elimination; $T_{1/2}$, half-life of the medicinal product.

The table presents mean values ± standard deviations ($n=20$).

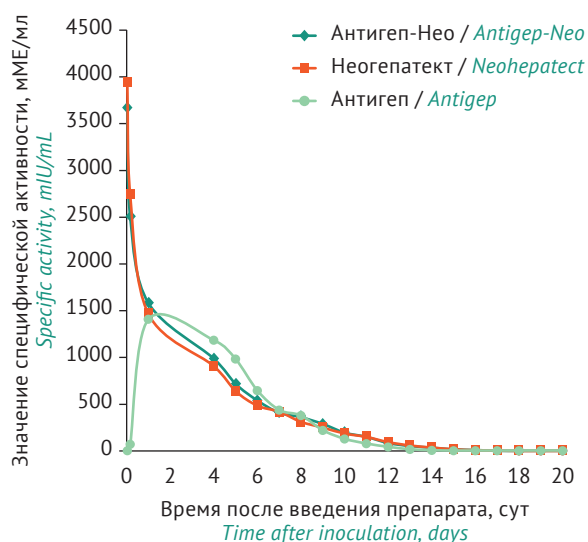


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Фармакокинетические профили препаратов иммуноглобулинов против гепатита В (по данным доклинического исследования). Для построения графика использовали средние значения показателя специфической активности.

Fig. 2. Pharmacokinetic profile of hepatitis B immunoglobulin preparations (according to the preclinical study). The average potency values were used to construct the diagram.

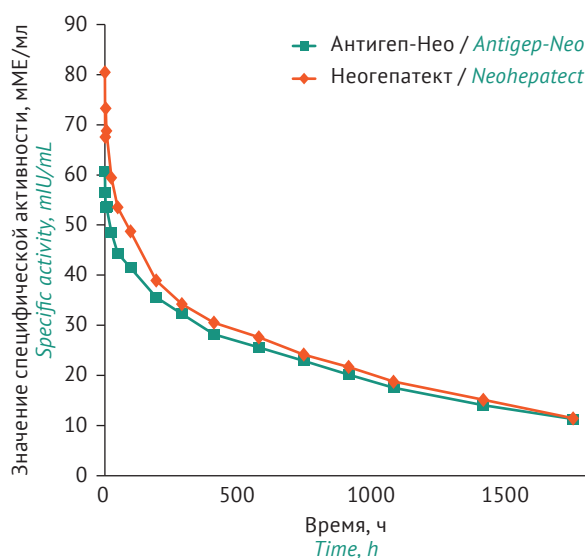


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Фармакокинетические профили препаратов Антигеп-Нео и Неогепатект в линейных координатах (по данным клинического исследования на здоровых добровольцах). Для построения графика использовали средние значения показателя специфической активности.

Fig. 3. Pharmacokinetic profile of Antigep-Neo and Neohepatect preparations in linear coordinates (according to clinical study on healthy volunteers). The average values of the specific activity were used to construct the diagram.

препарата Антигеп-Нео для экстренной профилактики гепатита В по известным схемам.

Лекарственный препарат Антигеп-Нео включен в Государственный реестр лекарственных средств России ЛП-№(005326)-(ПГ-RU).

ВЫВОДЫ

1. Технология получения препарата Антигеп-Нео для внутривенного введения (патент ЕАЭС № 043526) основана на комбинации традиционного метода спиртового фракционирования и инновационной технологии хроматографической очистки с последующей тангенциальной ультрафильтрацией и стерилизующей фильтрацией.
2. Сольвент-детергентная обработка, нанофильтрация и инкубация в растворе с низким значением pH способствовали достижению требуемого уровня вирусной безопасности препарата. Установленный уровень редукции

для оболочечных вирусов составил $\geq 10 \log_{10}$, для безоболочечных – $\geq 5 \log_{10}$.

3. Препарат Антигеп-Нео охарактеризован по следующим показателям качества: чистота $96,90 \pm 0,22\%$ по содержанию иммуноглобулинов класса G (IgG); соотношение IgG по подклассам соответствует их соотношению в нормальной плазме человека; содержание мономеров и димеров IgG составляет $\geq 99\%$; активность Fc-фрагмента $170,66 \pm 17,95\%$; антикомплемментарная активность – $0,17 \pm 0,06 \text{ CH}_{50}/\text{мг}$; активатор прекалликреина – $7,45 \pm 2,11 \text{ МЕ/мл}$; содержание иммуноглобулина А – $0,13 \pm 0,06 \text{ мг/мл}$; специфическая активность препарата, оцениваемая по содержанию антител против HBsAg, составляет $\geq 50 \text{ МЕ/мл}$.
4. Препарат Антигеп-Нео имеет более высокую биодоступность по сравнению с внутримышечным препаратом Антигеп.

Литература/References

1. Wibowo DP, Agustini S, Jayanti S, et al. Exploring the impact of hepatitis B immunoglobulin and antiviral interventions to reduce vertical transmission of hepatitis B virus. *World J Exp Med*. 2024;14(4):95960. <https://doi.org/10.5493/wjem.v14.i4.95960>
2. Покровский ВИ, Тотолян АА, ред. *Вирусные гепатиты в Российской Федерации*. Аналитический обзор. Выпуск 11. СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера; 2018. Pokrovsky VI, Totolyan AA, eds. *Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review*. Issue 11. St. Petersburg: Pasteur Research Institute of Economics; 2018 (In Russ.). EDN: [HLEEQI](#)
3. Полянина АВ, Быстрова ТН. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал МедиАль*. 2019;(2):10–39. Polyagina AV, Bystrorova TN. Molecular and epidemiological characteristics of hepatitis B virus in conditions of mass vaccine prophylaxis. *Journal MediAl*. 2019;(2):10–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-10-39>
4. Новоселова АА, Полянина АВ. Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в лечебно-профилактических/медицинских организациях. Аналитический обзор. Нижний Новгород: ФБУН НИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; 2024. Novoselova AA, Polyagina AV. *Epidemiological characteristics of parenteral viral hepatitis in therapeutic and preventive/medical organizations*. Analytical review. Nizhny Novgorod: FBUN NNIIEM named after Academician I.N. Blokhina of Rospotrebnadzor; 2024 (In Russ.). EDN: [WNYGKZ](#)
5. Полянина АВ, Антипова ОВ. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов В и С у пациентов отделения родовспоможения. Аналитический обзор. Нижний Новгород: ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; 2023. Polyagina AV, Antipova OV. *Molecular and epidemiological characteristics of viral hepatitis B and C in patients of the obstetric department*. Analytical review. Nizhny Novgorod: FBUN NNIIEM named after Academician I.N. Blokhina of Rospotrebnadzor; 2023 (In Russ.). EDN: [VTFKYV](#)
6. Kumar M, Abbas Z, Azami M, et al. Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy. *Hepatol Int*. 2022;16(2):211–53. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10285-5>
7. Wang H, Fang JW, Gu ZW, et al. Application of hepatitis B immunoglobulin in prevention of mother-to-child transmission of chronic hepatitis B in HBsAg and HBeAg-positive mother. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(5):877–82. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1946495>
8. Майер К-П. *Гепатит и последствия гепатита*. М.: ГЭОТАР-МЭД; 2004. Maier K-P. *Hepatitis and its consequences*. Moscow: GEOTAR-MED; 2004 (In Russ.). EDN: [QLFYMY](#)
9. Коновалова ЕА, Калинина ЕН, Кормщицова ЕС и др. Лекарственные препараты иммуноглобулина человека против гепатита В: вопросы стандартизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(2):170–81. Konovalova EA, Kalinina EN, Kormshchikova ES, et al. Human hepatitis B immunoglobulins: Standardisation issues. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(2):170–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-621>
10. Супотницкий МВ, Елапов АА, Борисевич ИВ и др. Иммуноглобулины для внутривенного введения в аспекте показателей качества, эффективности и безопасности. *Успехи современного естествознания*. 2015;(5):84–94. Supotnitskiy MV, Elapov AA, Borisevich IV, et al. Intravenous immunoglobulins in the view of quality, efficacy and safety profiles. *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;(5):84–94 (In Russ.). EDN: [UCMJFB](#)
11. Мукомолов СЛ, Михайлов МИ. Применение иммуноглобулина против гепатита В для профилактики этой инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014;(1):47–54. Mukomolov SL, Mikhailov MI. Use of immunoglobulin against hepatitis B for the prevention of this infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2014;(1):47–54 (In Russ.). EDN: [RYMGH](#)
12. Zuckerman JN. Review: Hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. *J Med Virol*. 2007;79(7):919–21. <https://doi.org/10.1002/jmv.20816>

13. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):696–700. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.055>
14. Lee WC, Chou HS, Wu TH, et al. Low-dose anti-hepatitis B immunoglobulin regimen as prophylaxis for hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(6):e13190. <https://doi.org/10.1111/tid.13190>
15. Park JS, Gayam V, Pan CQ. Review article: Preventing hepatitis B graft infection in hepatitis B patients after liver transplantation: immunoglobulin vs antivirals. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(6):944–54. <https://doi.org/10.1111/apt.15999>
16. Wang P, Tam N, Wang H, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104480>
17. Сперанская ВН, Петровских ВИ, Селезнева НР и др. Разработка метода определения Fc-функции препаратов иммуноглобулинов. В кн.: *Перспективы развития производства и применения иммунобиологических препаратов в XXI веке*. Пермь; 2018. С. 284–8. Speranskaya VN, Petrovskikh VI, Seleznyova NR, et al. Development of a method for determining Fc function of immunoglobulin preparations. In: *Prospects for the development of the production and use of immunobiological drugs in the 21st century*. Perm; 2018. P. 284–8 (In Russ.). EDN: [XWGAFF](https://doi.org/10.1016/0022-1759(88)90108-1)
18. Kurkela R, Vuolas L, Vihko P. Preparation of F(ab')₂ fragments from monoclonal mouse IgG1 suitable for use in radioimaging. *J Immunol Methods*. 1988;110(2):229–36. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(88\)90108-1](https://doi.org/10.1016/0022-1759(88)90108-1)
19. Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. *J Appl Physiol*. 1959;14:943–6. <https://doi.org/10.1152/jappl.1959.14.6.943>
20. Wessler S, Reimer L, Freiman D, et al. Serum induced thrombosis studies of its induction and evolution under controlled conditions *in vivo*. *Circulation*. 1959;20:864–74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.20.5.864>
21. Петров ВФ, Николаева АМ, Казьянин АВ и др. Противовирусный препарат и способ получения иммуноглобулина для профилактики и лечения вирусных заболеваний. Патент РФ № 2144379; 1999. Petrov VF, Nikolaeva AM, Kazyanin AV, et al. Antiviral preparation and method of preparing immunoglobulin for prophylaxis and treatment of patient with viral diseases. Patent of the Russian Federation No. 2144379; 1999 (In Russ.). EDN: [PYWECF](https://doi.org/10.1161/01.cir.20.5.864)
22. Николаева АМ, Разумихин МВ, Перевозчиков АБ и др. Способ получения иммуноглобулина G для внутривенного введения. Евразийский патент № 043526; 2023. Nikolaeva AM, Razumikhin MV, Perevozchikov AB, et al. A method for obtaining immunoglobulin G for intravenous administration. Eurasian Patent No. 043526; 2023 (In Russ.).
23. Николаева АМ, Разумихин МВ, Смолянова ТИ и др. Способ получения иммуноглобулина G против COVID-19. Евразийский патент № 044535; 2023. Nikolaeva AM, Razumikhin MV, Smolyanova TI, et al. The method of obtaining immunoglobulin G against COVID-19. Eurasian Patent No. 044535; 2023 (In Russ.).
24. Зубкова НВ, Николаева АМ, Иванов АВ и др. Разработка оптимальных условий нанофильтрации в технологии производства иммуноглобулина G человека нормального для внутривенного введения. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(3–1):400–10. Zubkova NV, Nikolaeva AM, Ivanov AV, et al. Determination of optimum nanofiltration conditions for the manufacturing process of human normal immunoglobulin G for intravenous administration. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3–1):400–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-400-410>
25. Донуш ЕК. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):49–63. Donyush EK. Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice. *Current Pediatrics*. 2011;10(2):49–63 (In Russ.). EDN: [NWEHBR](https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-400-410)

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» опубликованы приложения № 1 и 2.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.М. Николаева** — обоснование концепции исследования, обобщение и интерпретация результатов исследования; формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи; **А.В. Иванов, О.В. Белякова, А.И. Семичева** — проведение экспериментальных исследований, сбор, анализ и систематизация экспериментальных данных, обобщение и интерпретация результатов исследования; **Т.В. Вязникова, Т.И. Смолянова** — обобщение и интерпретация результатов исследования; формулировка выводов; **Е.И. Саканян** — редактирование и переработка текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи; **А.Р. Соколова, Д.М. Трофимов** — организация клинических исследований, сбор, анализ и систематизация полученных данных. Все авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Additional information. Supplements No. 1 and 2 are published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex1>

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-400-412-annex2>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.M. Nikolaeva** substantiated the study concept, generalised and interpreted study results, formulated the conclusions, and approved the final version for publication. **A.V. Ivanov, O.V. Beliakova, and A.I. Semicheva** conducted experimental studies, collected, analysed and collated experimental data, generalised and interpreted the study results. **T.V. Vyaznikova and T.I. Smolyanova** generalised and interpreted the study results, and formulated the conclusions. **E.I. Sakanjan** edited and revised the manuscript, and approved the final version for publication. **A.R. Sokolova and D.M. Trofimov** arranged clinical trials, collected, analysed and collated experimental data. All the authors participated in interpreting the obtained results in the form of a scientific discussion.

Соответствие принципам этики. Документы клинического исследования были рассмотрены на заседаниях Локального этического комитета (ЛЭК) ООО «Центр профессиональной медицины» (копия выписки из протокола № 33 от 12.10.2018, копия выписки из протокола № 34 от 28.12.2018, и копия выписки из протокола № 35 от 25.03.2019). На проведение клинического исследования получено разрешение Минздрава России № 177 от 18.04.2018. Исследование проведено на основании разрешения Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (копия выписки из протокола № 166 от 27.03.2018). Документы доклинического исследования были рассмотрены Комитетом инспекторов по контролю качества доклинических исследований Филиала АО «НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед» от 20.03.2017.

Ethics approval. The clinical trial documents were also reviewed at meetings of the Local Ethics Committee (LEK), Centre for Professional Medicine LLC (copy of Meeting Minutes No. 33 of 12.10.2018, copy of Meeting Minutes No. 34 of 28.12.2018, and copy of Meeting Minutes No. 35 of 25.03.2019). The clinical trial was approved by the Russian Ministry of Health, Approval No. 177 of 04.18.2018. The study was conducted with the permission of the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (a copy of Meeting Minutes No. 166 of 27.03.2018). Preclinical study documents were approved by Committee of inspectors for quality control of preclinical studies, Perm SPA Biomed, branch of SPA Microgen, of 20.03.2017.

Об авторах / Authors

Иванов Александр Викторович, канд. фарм. наук / **Alexander V. Ivanov**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-1914>

Белякова Ольга Валерьевна, канд. фарм. наук / **Olga V. Belyakova**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6352-9380>

Семичева Анастасия Игоревна / **Anastasia I. Semicheva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0230-3091>

Вязникова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук / **Tatyana V. Vyaznikova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-9757>

Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук / **Elena I. Sakanjan**, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8536-4804>

Смолянова Татьяна Ивановна, канд. фарм. наук / **Tatiana I. Smolyanova**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2934-3002>

Соколова Алина Рашидовна, канд. биол. наук / **Alina R. Sokolova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4922-9052>

Трофимов Денис Михайлович / **Denis M. Trofimov**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3179-1429>

Николаева Алевтина Максимовна, д-р биол. наук / **Alevtina M. Nikolaeva**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-518X>

Поступила 18.07.2025

После доработки 25.09.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 18 July 2025

Revised 25 September 2025

Accepted 12 December 2025