




Минимизация риска вирусной контаминации гетерологичных иммуноглобулинов в рамках требований Государственной фармакопеи Российской Федерации

В.В. Машин , А.Н. Сергеев, Н.Н. Мартынова, Т.В. Антипина, Е.И. Саканян, В.В. Катаева, Н.В. Загидуллин

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

 Машин Вадим Владимирович; v.v.mashin@microgen.ru

Резюме

Для обеспечения безопасности применения различных инъекционных лекарственных препаратов (ЛП) на основе специфических иммуноглобулинов животного происхождения и успешной их регистрации необходимо исключить их контаминацию патогенными для человека посторонними агентами. При этом наиболее сложным является вопрос обеспечения вирусной безопасности таких препаратов, так как в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) требования к гетерологичным иммуноглобулинам на этапах их производства по этому показателю представлены не в полном объеме. Цель работы – анализ требований общих фармакопейных статей и фармакопейных статей ГФ РФ XIV изд., монографий Европейской фармакопеи 10 изд., Британской фармакопеи 2019 г., Фармакопеи США (USP 43–NF 38), Японской фармакопеи 17 изд., а также рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам и Всемирной организации здравоохранения к вирусной безопасности ЛП для медицинского применения на основе гетерологичных специфических иммуноглобулинов. Проведен анализ регуляторных требований по следующим вопросам: требования к антигену для иммунизации животных-производителей сыворотки/плазмы крови; требования к животным-производителям сыворотки/плазмы крови; требования к карантинизации животных-производителей сыворотки/плазмы крови; требования к тестам на вирусную контаминацию пулов иммунной сыворотки/плазмы крови животных; требования к модельным вирусам для проведения валидации процессов инактивации/удаления вирусов на разных стадиях производства ЛП; требования к снижению показателя вирусной нагрузки на каждой из стадий вирусной инактивации/удаления; требования к тестированию материалов на наличие вирусов на критических стадиях производства ЛП. Подготовлены предложения по включению в фармакопейные стандарты качества ГФ РФ разделов, характеризующих мероприятия по минимизации риска вирусной контаминации ЛП на основе гетерологичных иммуноглобулинов для медицинского применения на разных этапах их производства.

Ключевые слова: сыворотка и иммуноглобулин гетерологичные; вирусная контаминация; Государственная фармакопея; Европейская фармакопея; Фармакопея США; Британская фармакопея; Японская фармакопея; Европейское агентство по лекарственным средствам; Всемирная организация здравоохранения

Для цитирования: Машин В.В., Сергеев А.Н., Мартынова Н.Н., Антипина Т.В., Саканян Е.И., Катаева В.В., Загидуллин Н.В. Минимизация риска вирусной контаминации гетерологичных иммуноглобулинов в рамках требований Государственной фармакопеи Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022;22(2):112–123. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-112-123>

Minimisation of the viral contamination risk of heterologous immunoglobulins in the context of the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation

V.V. Mashin ✉, A.N. Sergeev, N.N. Martynova, T.V. Antipina, E.I. Sakanyan,
V.V. Kataeva, N.V. Zagidullin

Scientific and Production Association for Immunological Preparations "Microgen",
10 2nd Volkonsky Ln., Moscow 127473, Russian Federation

✉ Vadim V. Mashin; v.v.mashin@microgen.ru

Abstract

To ensure the safety and to secure the approval of injectable medicinal products based on antigen-specific immunoglobulins of animal origin, it is necessary to exclude their contamination with adventitious human pathogens. Ensuring the viral safety of heterologous immunoglobulins presents a major challenge, because the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14 edition, lacks production stage-specific viral safety requirements for such medicinal products. The aim of the study was to analyse the requirements set forth in general and individual monographs of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, the European Pharmacopoeia, (10th edition), the British Pharmacopoeia (2019), the United States Pharmacopoeia (USP 43–NF 38), the Japanese Pharmacopoeia (17th edition), as well as the recommendations of the European Medicines Agency and the World Health Organisation concerning the viral safety of medicinal products for human use based on heterologous antigen-specific immunoglobulins. The authors analysed regulatory requirements for the following: serum/plasma-producing animals; immunisation antigens for the animals; quarantine of the animals; viral contamination tests for immune animal serum/plasma pools; model viruses to validate viral inactivation/removal processes at different stages of vaccine production; viral load reduction at each inactivation/removal step; testing of materials obtained at critical production stages. The authors drafted sections for quality standards on production stage-specific measures to minimise the viral contamination risk of medicinal products for human use based on heterologous immunoglobulins, which they proposed for inclusion to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Key words:

heterologous serum; heterologous immunoglobulin; viral contamination; State Pharmacopoeia of the Russian Federation; European Pharmacopoeia; United States Pharmacopoeia; British Pharmacopoeia; Japanese Pharmacopoeia; European Medicines Agency; World Health Organisation

For citation:

Mashin V.V., Sergeev A.N., Martynova N.N., Antipina T.V., Sakanyan E.I., Kataeva V.V., Zagidullin N.V. Minimisation of the viral contamination risk of heterologous immunoglobulins in the context of the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *BIO-preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2022;22(2):112–123. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-112-123>

Введение

В настоящее время как в Российской Федерации, так и за рубежом разрабатываются и производятся парентеральные лекарственные препараты (ЛП) для медицинского применения на основе специфических иммуноглобулинов животного происхождения [1–3], предназначенные для лечения различных заболеваний. Чаще всего для этой цели используют кровь иммуни-

зированных лошадей, крупного рогатого скота и верблюдов [4–6]. С целью обеспечения безопасности применения таких ЛП необходимо свести к нулю риск их контаминации вирусами, бактериями, грибами и микоплазмами. Благодаря наличию нормативных требований и соответствующих методов оценки качества ЛП (общая фармакопейная статья – ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность¹; ОФС.1.7.2.0006.15 Испытание

¹ Общая фармакопейная статья 1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов²; ОФС.1.7.2.0031.15 Испытание на присутствии микоплазм³) на присутствие/отсутствие последних трех видов микроорганизмов в сыворотке/плазме крови животных и в промежуточных продуктах ЛП вопрос обеспечения надлежащей микробиологической чистоты/стерильности решается путем проведения валидированных стадий стерилизации на различных этапах производства (ОФС.1.1.0016.18 Стерилизация⁴).

Гораздо более трудоемкой является задача проведения контроля сыворотки/плазмы крови животных и промежуточных продуктов ЛП на ее основе на наличие вирусных агентов, что обусловлено следующими факторами.

1. К настоящему времени существует большой и постоянно расширяющийся перечень вирусных инфекций у различных видов животных, сыворотка/плазма крови которых используется в производстве ЛП.
2. Для осуществления контроля контаминации материалов потенциально возможными видами вирусных агентов наработка вируса на чувствительных биосистемах может выполняться от 2 до 90 сут в зависимости от вида вируса, при этом применяются следующие биосистемы, освобожденные от вирусных агентов:
 - аттестованные виды культур клеток;
 - свободные от патогенной микрофлоры куриные эмбрионы (КЭ) разных возрастов;
 - свободные от патогенной микрофлоры различные виды лабораторных животных [7, 8].
3. Для инокуляции используемых биосистем (перед началом наработки потенциально возможных видов вирусных агентов) могут понадобиться разные методы введения исследуемых материалов (для культур клеток – в монослой, в суспензию; для КЭ – на хорион-аллантаоисную оболочку, в аллантаоисную полость, в желточный мешок и др.; на лабораторных животных – интрацеребрально, подкожно, интраназально и др.), что также представляет дополнительные трудности с определением наиболее адекватного метода введения вирусов.
4. Для осуществления стадии детекции потенциально возможных видов вирусных агентов (после проведенной стадии их наработки)

может потребоваться широкий спектр методов их учета, например визуальный просмотр (регистрация внешней симптоматики заболевания лабораторных животных; наличие бляшек и их вид на хорион-аллантаоисных оболочках КЭ), микроскопический просмотр (регистрация наличия цитопатического эффекта, синцития, специфических включений и выростов на культурах клеток), методы гемагглютинации и гемадсорбции с использованием эритроцитов различного происхождения (печень, морская свинка, человек и т. д.) и др.

Таким образом, при проведении контроля вирусной контаминации необходимо учитывать расширяющийся спектр потенциально опасных вирусных инфекций, длительность наработки вируса и особенности чувствительной биосистемы, особенности инокуляции потенциально содержащего вирус материала в биосистему и широкий спектр способов детекции вирусов.

Для минимизации риска вирусной контаминации сыворотки/плазмы крови животных и промежуточных продуктов ЛП на ее основе их производство и контроль должны осуществляться с учетом требований действующей Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV), так как в I части I тома Фармакопеи Евразийского экономического союза (Фармакопеи ЕАЭС) не представлены соответствующие ОФС. В то же время в ряде случаев в ОФС и фармакопейных статьях (ФС) ГФ РФ XIV соответствующие требования к вирусной безопасности гетерологичных иммуноглобулинов представлены фрагментарно. В связи с тем что в настоящее время активно ведется работа по гармонизации ОФС и ФС ГФ РФ XIV в соответствии с международными стандартами, необходимо проведение анализа требований Европейской фармакопеи 10 изд. (European Pharmacopoeia 10th ed., Ph. Eur. 10), Британской фармакопеи 2019 г. (British Pharmacopoeia 2019, BP 2019), Фармакопеи США (United States Pharmacopoeia – National Formulary, USP 43–NF 38), Японской фармакопеи 17 изд. (Japanese Pharmacopoeia 17th ed., JP 17), а также рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по вопросам обеспечения вирусной безопасности ЛП

² Общая фармакопейная статья 1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

³ Общая фармакопейная статья 1.7.2.0031.15 Испытание на присутствии микоплазм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

⁴ Общая фармакопейная статья 1.1.0016.18 Стерилизация. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

для медицинского применения на основе гетерологичных специфических иммуноглобулинов. При сравнительном анализе требований перечисленных нормативных документов необходимо учитывать следующие аспекты:

- приготовление цельного антигена для иммунизации животных;
- подбор животных (доноров крови), получение от них иммунной сыворотки/плазмы крови после иммунизации целевым антигеном;
- проведение очистки и концентрирования антител или их фрагментов из иммунной сыворотки крови (к соответствующему целевому антигену) и производство ЛП.

Цель работы – анализ требований общих фармакопейных статей и фармакопейных статей ГФ РФ XIV изд., монографий Европейской фармакопеи 10 изд., Британской фармакопеи 2019 г., Фармакопеи США (USP 43–NF 38), Японской фармакопеи 17 изд., а также рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам и Всемирной организации здравоохранения к вирусной безопасности ЛП для медицинского применения на основе гетерологичных специфических иммуноглобулинов.

В задачи исследования входило проведение анализа следующих регуляторных требований: к антигену для иммунизации животных-производителей сыворотки/плазмы крови; к животным-производителям сыворотки/плазмы крови; к карантинизации животных-производителей сыворотки/плазмы крови; к тестам на вирусную контаминацию иммунной сыворотки/плазмы крови животных; к модельным вирусам для проведения валидации процессов инактивации/удаления вирусов на разных стадиях производства ЛП; к снижению показателя вирусной нагрузки на каждой из стадий вирусной инактивации/удаления; к тестированию материалов на наличие вирусов на критических стадиях производства ЛП; а также формирование предложений по включению в фармакопейные статьи ГФ РФ разделов, характеризующих мероприятия по минимизации

риска вирусной контаминации препаратов гетерологичных специфических иммуноглобулинов на разных этапах их производства.

Требования к антигену для иммунизации животных-производителей сыворотки/плазмы крови

Проведенный анализ показал, что в ГФ РФ XIV отсутствуют какие-либо требования к целевому антигену для проведения иммунизации животных (доноров крови). Однако в ОФС, регламентирующей испытания вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов, указано, что испытания на присутствие таких агентов осуществляются с использованием клеточной культуры и лабораторных животных (мыши, морские свинки и куриные эмбрионы)⁵. В то же время согласно Европейской фармакопее 10 изд.⁶ и Британской фармакопее 2019 г.⁷ для антигенов должно быть показано, что они не содержат посторонних инфекционных агентов. В Фармакопее США (USP 43–NF 38) и Японской фармакопее 17 изд. требований к антигену для иммунизации животных не приведено. В рамках рекомендаций ЕМА⁸ антигены должны быть охарактеризованы, а если они были получены на линиях клеток, то должны выполняться требования руководств CPMP/ICH/294/95⁹ и CPMP/ICH/295/95¹⁰ по работе с клеточными линиями. ВОЗ¹¹ рекомендует показывать с помощью адекватных тестов, что антиген свободен от контаминации вирусами.

Требования к животным-производителям сыворотки/плазмы крови

Согласно требованиям ГФ РФ XIV¹² животные, используемые для получения сыворотки/плазмы крови, должны быть абсолютно здоровыми и свободными от гельминтов и инфекционных агентов, перечисленных в утвержденном перечне заболеваний, в том числе от возбудителей заболеваний, специфичных для мест разведения животных. Не допускается использование

⁵ Общая фармакопейная статья 1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

⁶ Immunosera for human use, animal 04/2021:0084. European Pharmacopoeia 10th ed. Vol. 1.

⁷ Immunosera (incorporating Ph. Eur. Supplement 9.7, effective 01.04.2019). British Pharmacopoeia; 2019.

⁸ Guideline on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. (EMA/CHMP/BWP/3354/1999 rev.1). EMA; 2016.

⁹ ICH Q5D. Note for guidance on quality of biotechnological products: derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/294/95), 1995.

¹⁰ ICH Q5A(R1). Note for guidance on quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (CPMP/ICH/295/95), 1995.

¹¹ Annex 2. Requirements for Immunosera of Animal Origin. WHO Technical Report Series No 413. WHO; 1969.

¹² Общая фармакопейная статья 1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

животных из районов, в которых обнаружено заболевание губчатой энцефалопатией. Животные должны быть взяты из хозяйств закрытого типа, благополучных по инфекционным заболеваниям; статус хозяйства должен подтверждаться соответствующими документами. В соответствии с ОФС.1.7.2.0006.15¹³ испытания на присутствие посторонних агентов осуществляются с использованием клеточной культуры и лабораторных животных. Согласно требованиям Европейской фармакопеи 10 изд.¹⁴ и Британской фармакопеи 2019 г.¹⁵ животные (доноры крови) должны быть проверены и признаны свободными от инфекционных агентов, обозначенных в списке характерных для них заболеваний; в некоторых случаях рассматриваются дополнительные специфические агенты в зависимости от географического расположения предприятия, используемого для разведения и производства животных. В Фармакопее США (USP 43–NF 38) требования к животным (донорам крови) отсутствуют. Согласно Японской фармакопее 17 изд.¹⁶ в производстве биологических препаратов должны использоваться только здоровые животные, у которых не наблюдается признаков заболевания; сырье, применяемое в производстве препаратов, должно быть свободным от посторонних вирусов. Следует периодически проводить обследование животных для исключения у них инфекционных заболеваний. Для производства ЛП запрещено использование диких животных; следует использовать животных из питомников, отвечающих принципам, применяемым в отношении животных, свободных от специфических патогенов (specific pathogen free, SPF)¹⁷. Необходимо иметь доказательства того, что животные здоровы, либо с помощью тестов с нуклеиновыми кислотами (nucleic acid

test, NAT), либо серологических исследований. Согласно рекомендациям ЕМА¹⁸ животных (доноров крови) предполагается содержать в закрытом племенном и производственном питомнике; следует указывать линию, происхождение и количество животных; тестирование на вирусы предлагается проводить в лабораториях, имеющих опыт такого тестирования. В соответствии с рекомендациями ВОЗ¹⁹ для получения сыворотки/плазмы крови предполагается использование только здоровых животных; присутствие сапа у лошадей следует исключить путем тестирования, если необходимо, с помощью маллеина.

Требования к карантинизации животных-производителей сыворотки/плазмы крови

Согласно требованиям ГФ РФ XIV животные, используемые для приготовления сыворотки/плазмы крови, при поступлении должны пройти карантинизацию, а лошади и крупный рогатый скот дополнительно – иммунизацию столбнячным анатоксином²⁰. В соответствии с требованиями Европейской фармакопеи 10 изд.²¹, Британской фармакопеи 2019 г.²² и рекомендациями ЕМА²³ введение животных в закрытое стадо для использования в производстве осуществляется в соответствии с установленными процедурами, включая определение карантинных мер. При этом в Европейской фармакопее 10 изд. и Британской фармакопее 2019 г. дополнительно требуется нахождение животных на карантине не менее 1 недели перед иммунизацией целевым антигеном. Требования к карантинизации животных в Фармакопее США (USP 43–NF 38) и Японской фармакопее 17 изд. отсутствуют. ВОЗ²⁴ рекомендует, чтобы животные

¹³ Общая фармакопейная статья 1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

¹⁴ Immunosera for human use, animal 04/2021:0084. European Pharmacopoeia 10th ed. Vol. 1.

¹⁵ Immunosera (incorporating Ph.Eur. Suppl. 9.7, effective 01.04.2019). British Pharmacopoeia; 2019.

¹⁶ Qualification of animals as origin of animal-derived medicinal products provided in the general notices of Japanese Pharmacopoeia and other standards. Japanese Pharmacopoeia 17th ed.; 2016.

¹⁷ Basic requirements for viral safety of biotechnological/biological products listed in Japanese Pharmacopoeia. Japanese Pharmacopoeia 17th ed.; 2016.

¹⁸ Guideline on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. (EMA/CHMP/BWP/3354/1999 rev.1). EMA; 2016.

¹⁹ Annex 2. Requirements for Immunosera of Animal Origin. WHO Technical Report Series No 413; 1969.

²⁰ Общая фармакопейная статья 1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

²¹ Immunosera for human use, animal 04/2021:0084. European Pharmacopoeia 10th ed. Vol. 1.

²² Immunosera (incorporating Ph. Eur. Suppl. 9.7, effective 01.04.2019). British Pharmacopoeia; 2019.

²³ Guideline on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. (EMA/CHMP/BWP/3354/1999 rev.1). EMA; 2016.

²⁴ Annex 2. Requirements for Immunosera of Animal Origin. WHO Technical Report Series No 413; 1969.

перед иммунизацией находились под наблюдением на карантине не менее 7 суток.

Требования к тестам на вирусную безопасность пулов иммунной сыворотки/плазмы крови животных

В ГФ РФ XIV требования к тестированию сыворотки/плазмы крови животных-доноров на вирусную безопасность отсутствуют. В соответствии с ОФС.1.7.2.0006.15 испытания на присутствие посторонних агентов в вирусных вакцинах осуществляются с использованием клеточной культуры и лабораторных животных²⁵. В рамках Европейской фармакопеи 10 изд.²⁶ и Британской фармакопеи 2019 г.²⁷ необходимо проверять каждый пул сыворотки/плазмы крови животных-доноров на наличие вирусов соответствующими тестами *in vitro*, а также тестировать на вирусы путем инокуляции чувствительных культур клеток для выявления спектра вирусов, присутствие которых возможно в конкретном ЛП. По требованиям Фармакопеи США (USP 43–NF 38) рутинное тестирование необходимо проводить на стадии получения пулов сыворотки/плазмы крови²⁸. Для доказательства отсутствия вирусных агентов требуется тестирование на линиях клеток. По требованиям Японской фармакопеи 17 изд. для пулов сывороток необходимо иметь доказательство того, что они свободны от возбудителей инфекционных заболеваний после соответствующей обработки сырья животного происхождения²⁹. Необходимо доказать, что пул сыворотки не заражен вирусами, опасными для человека и животных, что должно подтверждаться в серологических тестах и в исследованиях с помощью NAT³⁰. Согласно рекомендациям ЕМА пулы сыворотки/плазмы крови животных-доноров следует тестировать на отсутствие специфических и случайных вирусов с помощью соответствующих тестов *in vitro* и при необходимости *in vivo*; программа

тестирования зависит от индивидуального производственного процесса³¹. В случае обнаружения в пуле вирусного загрязнения необходимо представить доказательства того, что это вирусное загрязнение будет устранено или инактивировано в процессе производства. Рекомендации ВОЗ по вопросу тестирования на контаминацию вирусами пулов сыворотки/плазмы крови животных-доноров отсутствуют.

Требования к модельным вирусам для проведения валидации процессов инактивации/удаления вирусов на разных стадиях производства лекарственных препаратов

Согласно проанализированным ОФС и ФС ГФ РФ XIV, требования к модельным вирусам для проведения валидационных исследований инактивации/элиминации вирусов в материалах животного происхождения на стадиях производства ЛП не приведены. Европейская фармакопея 10 изд.³² и Британская фармакопея 2019 г.³³ по вопросу модельных вирусов для валидации ссылаются на рекомендации ЕМА, в которых указано, что в большинстве валидационных исследований применяются штаммы вирусов, которые легко получить и количественно определить³⁴. Таким образом, любой вирус, использованный для этих целей, является фактически модельным, однако выбор видов вирусов предлагается обосновать в соответствии с целями валидационных исследований.

Основные модельные вирусы, используемые для оценки эффективности стадий вирусной инактивации, относятся к трем группам: мелкие безоболочечные вирусы (SV40, полиовирус и парвовирус животных), крупные оболочечные вирусы (вирус парагриппа или мышинный ретровирус) и крупные ДНК-вирусы (герпесвирус). Приводится также следующий список модельных вирусов: SV40, вирус полиомиелита 1 типа

²⁵ Общая фармакопейная статья 1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

²⁶ Immunosera for human use, animal 04/2021:0084. European Pharmacopoeia. 10th ed. Vol. 1.

²⁷ Immunosera (incorporating Ph. Eur. Suppl. 9.7, effective 01.04.2019). British Pharmacopoeia; 2019.

²⁸ USP 43–NF 38 <1237> Virology test methods.

²⁹ Basic requirements for viral safety of biotechnological/biological products listed in Japanese Pharmacopoeia. Japanese Pharmacopoeia 17th ed.; 2016.

³⁰ Qualification of animals as origin of animal-derived medicinal products provided in the general notices of Japanese pharmacopoeia and other standards. Japanese pharmacopoeia 17th ed.; 2016.

³¹ Guideline on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use (EMA/CHMP/BWP/3354/1999 rev.1). EMA; 2016.

³² Viral safety 1/2008:50107 5.1.7. European Pharmacopoeia 10th ed. Vol. 1.

³³ Appendix XXII A. Viral safety (incorporating Ph.Eur. Suppl. 9.7, effective 01.04.2019). British Pharmacopoeia; 2019.

³⁴ Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95), 1996.

(штамм Сэбина), парвовирус животных или некоторые другие некрупные безоболочечные вирусы; вирусы гриппа и парагриппа, вирус Синдбис или другие оболочечные РНК-вирусы от средних до крупных размеров; вирусы герпеса (например, ВПГ-1 или вирус псевдобешенства) или некоторые другие ДНК-вирусы от средних до крупных размеров. При этом отмечается, что вышеперечисленные вирусы являются рекомендуемыми примерами, их использование не обязательно. Список модельных вирусов, приведенный в требованиях Фармакопеи США (USP 43–NF 38)³⁵, практически идентичен рекомендуемому ЕМА. В Японской фармакопее 17 изд. требования к модельным вирусам отсутствуют. Рекомендации ВОЗ по данному вопросу не представлены.

Требования по снижению показателя вирусной нагрузки на каждой из стадий вирусной инактивации/удаления

Анализ требований ОФС и ФС ГФ РФ XIV показал, что информация о снижении уровня вирусной нагрузки на каждой из стадий вирусной инактивации в процессе производства ЛП не приведена. Однако рекомендовано, чтобы любой из используемых методов обработки был валидирован и обеспечивал значительное снижение риска вирусной контаминации ЛП, а процесс производства, как правило, должен включать один или несколько эффективных этапов инактивации и (или) элиминации вирусов. Согласно Европейской фармакопее 10 изд.³⁶ и Британской фармакопее 2019 г.³⁷ требуется применение при необходимости одной или нескольких проверенных процедур удаления или инактивации вирусов. При этом производство должно включать этап или этапы, на которых удаляют или инактивируют известные возбудители инфекций. В требованиях Фармакопеи США (USP 43–NF 38)³⁸ указано, что наиболее предпочтительным является использование более одного процесса вирусной

инактивации/элиминации, при этом не описано, насколько должна снижаться вирусная нагрузка на каждом этапе. Согласно Японской фармакопее 17 изд.³⁹ в процесс производства биологических препаратов должно быть включено не менее двух стадий вирусной инактивации/элиминации. Должно быть показано, что производственный процесс позволяет эффективно удалять инфекционные или патогенные вирусы. В рекомендациях ЕМА⁴⁰ указано, что снижение активности вируса на 4 lg или более свидетельствует о явном эффекте инактивации/элиминации для конкретного модельного вируса. По рекомендациям ВОЗ⁴¹ эффективный и надежный этап вирусной деконтаминации материалов позволяет снизить активность вируса обычно на 4 lg или более. При этом в производственный процесс предлагается включать два этапа по удалению или инактивации оболочечных вирусов, особенно если на этих этапах задействованы разные механизмы их инактивации/элиминации.

Требования к тестированию материалов на наличие вирусов на критических стадиях производства лекарственных препаратов

Метод и объем тестирования на вирусную контаминацию на критических стадиях производства ЛП согласно требованиям ГФ РФ XIV⁴² зависят от различных факторов, которые необходимо учитывать в индивидуальном порядке. Для выявления вирусной контаминации используют методы молекулярной генетики. Однако конкретные методы выявления контаминации вирусами сырья, полуфабриката или готового препарата в указанной ОФС не приведены. В ОФС.1.7.2.0006.15 описаны возможные методы выявления вирусной контаминации⁴³. Согласно этой статье подобные испытания осуществляются с использованием клеточной культуры и животных. При этом указано, что аналогичные

³⁵ USP 43–NF 38 <1050> Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin.

³⁶ Immunosera for human use, animal 04/2021:0084. European Pharmacopoeia 10th ed. Vol. 1. Viral safety 1/2008:50107 5.1.7. European Pharmacopoeia 10th ed. Vol. 1.

³⁷ Immunosera (incorporating Ph.Eur. Suppl. 9.7, effective 01.04.2019). British Pharmacopoeia; 2019.

³⁸ USP 43–NF 38 <1050> Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin.

³⁹ Basic requirements for viral safety of biotechnological/biological products listed in Japanese pharmacopoeia. Japanese pharmacopoeia 17th ed.; 2016.

⁴⁰ Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95), 1996.

⁴¹ Annex 4. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report Series No 924; 2004.

⁴² Общая фармакопейная статья 1.2.4.0015.18 Вирусная безопасность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

⁴³ Общая фармакопейная статья 1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

подходы справедливы и в отношении испытания ЛП. В Европейской фармакопее 10 изд.⁴⁴ и Британской фармакопее 2019 г.⁴⁵ отмечено, что любой реагент биологического происхождения, используемый для производства иммунных препаратов, не должен содержать бактерий, грибов и вирусов. Причем оговаривается, что анализ рисков вирусной контаминации может проводиться в целом по стадиям «строгой» инактивации (например, стерилизация паром), если они входят в технологию производства препарата. По требованиям Фармакопеи США (USP 43–NF 38)⁴⁶ в процесс производства должны быть включены соответствующие режимы тестирования, которые отслеживают возможное введение случайных агентов и/или вирусов. В связи с этим чувствительные методы обнаружения вирусов необходимы не только для тестирования биологических ЛП на стадии выпуска, но и на промежуточных этапах производства. Согласно Японской фармакопее 17 изд.⁴⁷ необходимо проводить тщательный анализ и скрининг образца, выбранного в качестве субстрата животного происхождения для производства ЛП, для определения любой контаминации вирусом, а также его вида и происхождения. В соответствии с требованиями Японской фармакопеи⁴⁸ для предотвращения случайного заражения вирусом необходимо провести NAT на ЛП, сосредоточив внимание на наиболее опасном вирусе среди тех, которые могут присутствовать в сырье. В ЕМА приведены рекомендации⁴⁹, обязывающие производителей проводить испытание исходных материалов, что является обязательным условием минимизации вирусной контаминации; такие требования предъявляются и к ЛП. В другом документе ЕМА⁵⁰, касающемся ЛП, производимых на основе плазмы крови, тестирование образцов исходного и нерасфасованного материала на конкретные вирусные маркеры должно проводиться в соответствии с современными валидованными методами.

По рекомендациям ВОЗ⁵¹, касающимся оценки препаратов из плазмы крови человека, тестирование на вирусные маркеры, как правило, мало способствует вирусной безопасности: коммерчески доступные серологические тесты обычно не предназначены и не валидированы для использования с очищенными фракциями плазмы крови; тестирование с помощью иммуноферментного анализа обычно дает очень высокий уровень ложноположительных результатов; тестирование с помощью NAT не рекомендуется.

Согласно требованиям фармакопей разных стран и рекомендациям ВОЗ и ЕМА существует три основных группы методов для доказательства отсутствия/наличия вирусной контаминации в материалах животного происхождения:

- 1) группа молекулярно-генетических методов идентификации вирусов, нацеленная на выявление их генетических последовательностей (NAT): полимеразная цепная реакция различных видов, метагеномный анализ и др.;
- 2) группа иммунологических методов идентификации вирусов, нацеленная на выявление их антигенов: иммуноферментный анализ (ИФА) различных модификаций, иммунохроматографический и др.;
- 3) группа вирусологических методов детекции вирусов, нацеленная на выявление живых вирусов путем культивирования на чувствительных клеточных линиях (*in vitro*) и/или модельных животных (*in vivo*), включая КЭ.

С целью выбора наиболее оптимального подхода для выявления вирусных агентов в материалах животного происхождения была проведена сравнительная оценка вышеперечисленных групп методов (табл. 1).

Анализ данных (табл. 1) позволяет сделать заключение о том, что наиболее перспективной с точки зрения доступности и дешевизны выявления живых вирусов в материалах животного происхождения является группа вирусологических методов тестирования *in vitro* (на перевиваемых

⁴⁴ Immunosera for human use, animal 04/2021:0084. European Pharmacopoeia 10th ed. Vol. 1. Viral safety 1/2008:50107 5.1.7. European Pharmacopoeia 10th ed. Vol. 1.

⁴⁵ Immunosera (incorporating Ph.Eur. Suppl. 9.7, effective 01.04.2019). British Pharmacopoeia; 2019. Appendix XXII A. Viral safety (incorporating Ph.Eur. Suppl. 9.7, effective 01.04.2019). British Pharmacopoeia; 2019.

⁴⁶ USP 43–NF 38 <1237> Virology test methods.

⁴⁷ Qualification of animals as origin of animal-derived medicinal products provided in the general notices of Japanese Pharmacopoeia and other standards. Japanese Pharmacopoeia 17th ed.; 2016.

⁴⁸ Basic requirements for viral safety of biotechnological/biological products listed in Japanese Pharmacopoeia. Japanese Pharmacopoeia 17th ed.; 2016.

⁴⁹ Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95), 1996.

⁵⁰ Note for guidance on plasma derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev. 3). EMEA; 2001.

⁵¹ Annex 4. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report Series No 924; 2004.

Таблица 1. Сравнительные данные по оценке различных групп методов выявления вирусных агентов в материалах животного происхождения

Table 1. Comparative data on the assessment of various groups of methods for viral agent detection in materials of animal origin

№ п/п Item No.	Исследуемый параметр Test parameter	Группа биологических методов детекции вируса: <i>Biological group of virus detection methods:</i>		Группа молекулярно- генетических мето- дов идентификации вирусов <i>Molecular genetic group of virus identification methods</i>	Группа иммуноло- гических методов идентификации вирусов <i>Immunological group of virus identification methods</i>
		<i>in vitro</i> (на культу- рах клеток) <i>in vitro (in cell cultures)</i>	<i>in vivo</i> (на животных и куриных эмбри- онах) <i>in vivo (in animals and chicken embryos)</i>		
1	Возможность выявления только живого вируса <i>Ability to detect only live viruses</i>	Есть <i>Yes</i>	Есть <i>Yes</i>	Нет (только генетический материал) <i>No (only genetic material)</i>	Нет (только антигены) <i>No (only antigens)</i>
2	Возможность тестирования различных материалов животного происхождения <i>Possibility to test various animal materials</i>	Есть <i>Yes</i>	Есть <i>Yes</i>	Нет (только те материалы, которые указаны в инструкции по применению) <i>No (only the materials indicated in the instructions for use)</i>	
3	Необходимость регулярной закупки существующих тест-систем на вирусы <i>Need for regular procurement of commercial test kits</i>	Нет <i>No</i>	Есть (закупка животных) <i>Yes (purchase of animals)</i>	Есть <i>Yes</i>	
4	Необходимость разработки новых тест-систем на вирусы <i>Need for new test systems development</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Есть, включая валидацию методов (отсутствуют тест-системы на многие виды вирусов разных видов животных) <i>Yes, including method validation (there are no test systems for many virus types of different animal species)</i>	
5	Чувствительность методов <i>Sensitivity of methods</i>	Высокая (с учетом трех «слепых» пассажей) <i>High (with 3 blind passages)</i>		Высокая <i>High</i>	Низкая <i>Low</i>
6	Длительность тестирования <i>Test duration</i>	Около 1 мес. (с учетом трех «слепых» пассажей) <i>About 1 month (with 3 blind passages)</i>		Несколько часов <i>Several hours</i>	Менее 1 ч <i>Less than 1 hour</i>

культурах клеток, чувствительных к патогенным для человека вирусам, вызывающим заболевания у соответствующих видов животных, материалы которых используются в производстве).

Предложения по включению в фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации разделов, характеризующих мероприятия по минимизации риска вирусной контаминации препаратов гетерологичных специфических иммуноглобулинов

По результатам проведенного сравнительного анализа фармакопейных требований, а также

рекомендаций ЕМА и ВОЗ к вирусной безопасности ЛП для медицинского применения представляется целесообразным рассмотреть вопрос о включении в фармакопейные статьи ГФ РФ следующей информации:

- 1) в ОФС.1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные⁵² в рамках дополнительно создаваемого подраздела «Требования к антигену для иммунизации животных-производителей сыворотки/плазмы крови» в разделе «Производство» предлагается внести следующую информацию: осуществлять наработку целевого антигена для иммунизации животных-производителей сыворотки/плазмы крови на биосистемах, свободных от вирусных контаминантов,

⁵² Общая фармакопейная статья 1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

- проверяя все материалы животного происхождения, используемые для этого, на наличие/отсутствие живых вирусных агентов согласно ОФС.1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов⁵³:
- в экспериментах *in vitro*: на одном (или более) виде перевиваемых культур клеток, чувствительных к патогенным для человека вирусам, вызывающим заболевания у соответствующих видов животных, материалы которых задействованы в производстве;
 - факультативно в экспериментах *in vivo*: на мышах, морских свинках и куриных эмбрионах, чувствительных к патогенным для человека вирусам, вызывающим заболевания у соответствующих видов животных, материалы которых задействованы в производстве;
- 2) в ОФС.1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные⁵⁴ в рамках подраздела «Требования к животным-производителям плазмы/сыворотки крови» в разделе «Производство» предлагается внести следующую информацию: приобретение животных-производителей сыворотки/плазмы крови должно осуществляться из хозяйств закрытого типа, благополучных по инфекционным заболеваниям, включая заболевание губчатой энцефалопатией; статус хозяйства должен подтверждаться соответствующими документами; животные должны быть проверены на наличие/отсутствие живых вирусных агентов так, как описано в п. 1, а лошади дополнительно тестированы на наличие/отсутствие сапа;
 - 3) в ОФС.1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные⁵⁵ в подразделе «Требования к животным-производителям» в разделе «Производство» предлагается внести следующую информацию: проводить карантинизацию животных-производителей сыворотки/плазмы крови в течение не менее 1 недели перед началом вакцинации целевым антигеном;
 - 4) в ОФС.1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные⁵⁶ в рамках подраздела «Сбор плазмы/сыворотки крови» в разделе «Производство» предлагается внести следующую информацию: взятая от иммунизированных целевым антигеном животных сыворотка/плазма крови должна быть проверена на наличие/отсутствие живых вирусных агентов так, как описано в п. 1; в случае обнаружения таковых необходимо представить доказательства того, что это вирусное загрязнение будет устранено или инактивировано в процессе производства;
 - 5) в ОФС.1.2.4.0015.18 Вирусная безопасность⁵⁷ в рамках раздела «Валидация процессов вирусной инактивации или элиминации» предлагается внести следующую информацию: для проведения валидационных исследований инактивации/элиминации вирусов должны быть использованы любые удобные для этого виды вирусов, относящиеся к 3 группам: безоболочечные, оболочечные ДНК-содержащие и оболочечные РНК-содержащие;
 - 6) в ОФС.1.2.4.0015.18 Вирусная безопасность⁵⁸ в рамках раздела «Процессы вирусной инактивации или элиминации» предлагается внести следующую информацию: в процессе производства ЛП должны быть использованы не менее двух технологических стадий с разными механизмами инактивации/элиминации вирусов, каждая из которых обеспечивает снижение вирусной нагрузки в промежуточных продуктах ЛП не менее чем на 4 lg (>10000 раз);
 - 7) в ОФС.1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные⁵⁹ в рамках подраздела «Получение иммуноглобулинов или их фрагментов» в разделе «Производство» предлагается внести следующую информацию: проводить тестирование промежуточных продуктов ЛП на наличие/отсутствие живых вирусных агентов так, как описано в п. 1.

⁵³ Общая фармакопейная статья 1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

⁵⁴ Общая фармакопейная статья 1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

⁵⁵ Там же.

⁵⁶ Там же.

⁵⁷ Общая фармакопейная статья 1.2.4.0015.18 Вирусная безопасность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

⁵⁸ Там же.

⁵⁹ Общая фармакопейная статья 1.8.1.0004.15 Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

Заключение

Проведен сравнительный анализ фармакопейных требований, а также рекомендаций ЕМА и ВОЗ к вирусной безопасности ЛП для медицинского применения, который показал, что некоторые требования, связанные с минимизацией рисков вирусной контаминации препаратов на основе гетерологичных специфических иммуноглобулинов на различных этапах производственного цикла, в ГФ РФ отражены не в полном объеме.

Подготовлены предложения по включению в фармакопейные статьи ГФ РФ разделов, ха-

рактеризующих мероприятия по минимизации риска вирусной контаминации ЛП на основе гетерологичных иммуноглобулинов для медицинского применения на разных этапах их производства.

Следует отметить, что представленные предложения о включении соответствующих пунктов в состав фармакопейных статей ГФ РФ XIV являются теоретическими и могут быть реализованы только после осуществления испытаний соответствующих методов детекции вирусов (как описано в п. 1) и проведения валидации наиболее пригодных методов на производстве.

Литература/References

1. Zylberman V, Sanguineti S, Pontoriero AV, Higa SV, Cerutti ML, Morrone Seijo SM, et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(Suppl 3):1–6.
2. Абрамова ЕГ, Никифоров АК, Мовсесянц АА, Жулидов ИМ. Бешенство и антирабические иммунобиологические препараты: от прививки Пастера к современным биотехнологиям. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2019;(5):83–94. [Abramova EG, Nikiforov A., Movsesyants AA, Zhulidov IM. Rabies and rabies immunobiological preparations: vaccinations Pasteur to the contemporary biotechnology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019;(5):83–94 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-5-83-94>
3. Al-Shekhadat RI, Lopushanskaya KS, Segura Á, Gutiérrez JM, Calvete JJ, Pla D. *Vipera berus berus* venom from Russia: venomics, bioactivities and preclinical assessment of Microgen antivenom. *Toxins*. 2019;11(2):90. <https://doi.org/10.3390/toxins11020090>
4. Pan X, Zhou P, Fan T, Wu Y, Zhang J, Shi X, et al. Immunoglobulin fragment F(ab')₂ against RBD potentially neutralizes SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Res*. 2020;182:104868. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104868>
5. Ulfman LH, Leusen JHW, Savelkoul HFJ, Warner JO, Joost van Neerven RJ. Effects of bovine immunoglobulins on immune function, allergy, and infection. *Front Nutr*. 2018;5:52. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00052>
6. Lafaye P, Li T. Use of camel single-domain antibodies for the diagnosis and treatment of zoonotic diseases. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2018;60:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2018.09.009>
7. Ильичева ТН, Нетесов СВ, Гуреев ВН. *Вирусы гриппа. Методы*. Новосибирск: ИПЦ НГУ; 2019. [Ilyicheva TN, Netesov SV, Gureev VN. *Influenza viruses. Methods*. Novosibirsk: PPC NSU; 2019 (In Russ.)] https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_2099699#1
8. Lennartz F, Bayer K, Czerwonka N, Lu Y, Kehr K, Hirz M, et al. Surface glycoprotein of Borna disease virus mediates virus spread from cell to cell. *Cell Microbiol*. 2016;18(3):340–54. <https://doi.org/10.1111/cmi.12515>

Вклад авторов. В.В. Машин – систематизация данных, написание текста и оформление рукописи; А.Н. Сергеев – концепция и дизайн исследования, доработка текста рукописи; Н.Н. Мартынова – сбор данных, редактирование текста рукописи; Т.В. Антипина – сбор данных, оформление таблицы; Е.И. Саканян – критический пересмотр содержания рукописи; консультирование по вопросам регуляторных требований; В.В. Катаева – идея исследования, интерпретация результатов исследования; Н.В. Загидуллин – обобщение результатов исследования, формулировка заключения.

Благодарности. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. V.V. Mashin—data systematisation, drafting and formatting of the manuscript; A.N. Sergeev—elaboration of the research concept and design, revision of the manuscript; N.N. Martynova—data collection, editing of the manuscript; T.V. Antipina—data collection, preparation of the table; E.I. Sakanyan—critical revision of the manuscript, consultations on regulatory requirements; V.V. Kataeva—development of the research idea, interpretation of the research results; N.V. Zagidullin—consolidation of the research results, formulation of the conclusions.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out without sponsorship.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Машин Вадим Владимирович. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7032-5028>
v.v.mashin@microgen.ru

Сергеев Александр Николаевич, д-р мед. наук, проф. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5984-8776>
a.n.sergeev@microgen.ru

Мартынова Надежда Николаевна. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2957-8140>
n.n.martynova@microgen.ru

Антипина Татьяна Валерьевна. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7363-0033>
t.v.antipina@microgen.ru

Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук, проф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1693-2422>
e.i.sakanjan@microgen.ru

Катаева Валентина Васильевна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-9397>
v.v.kataeva@microgen.ru

Загидуллин Наиль Виленович, канд. мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-1724>
n.v.zagidullin@microgen.ru

Поступила 08.11.2021

После доработки 20.05.2022

Принята к публикации 10.06.2022

Vadim V. Mashin. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7032-5028>
v.v.mashin@microgen.ru

Alexander N. Sergeev, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5984-8776>
a.n.sergeev@microgen.ru

Nadezhda N. Martynova. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2957-8140>
n.n.martynova@microgen.ru

Tatiana V. Antipina. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7363-0033>
t.v.antipina@microgen.ru

Elena I. Sakanyan, Dr. Sci. (Pharm.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1693-2422>
e.i.sakanjan@microgen.ru

Valentina V. Kataeva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-9397>
v.v.kataeva@microgen.ru

Nail V. Zagidullin, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-1724>
n.v.zagidullin@microgen.ru

Received 8 November 2021

Revised 20 May 2022

Accepted 10 June 2022