



Оригинальная статья / Research article

Изучение фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против COVID-19) (АО «Нацимбио», Россия) в рамках фазы I клинического исследования

Т. И. Смолянова¹, Н. С. Багаева²✉, М. А. Колганова², И. Е. Шохин², А. М. Николаева³, Т. В. Вязникова³, А. А. Панкратова³, Е. А. Быкова³

¹ АО «Нацимбио», 127473, Россия, г. Москва, 2-й Волконский пер., д. 10

² ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117246, Россия, г. Москва, Научный пр., д. 20, стр. 3

³ АО «НПО «Микроген», 127473, Россия, г. Москва, 2-й Волконский пер., д. 10

✉ Контактное лицо: Багаева Наталья Сергеевна. E-mail: n.bagaeva@cpha.ru

ORCID: Т. И. Смолянова – <https://orcid.org/0000-0002-2934-3002>; Н. С. Багаева – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>; М. А. Колганова – <https://orcid.org/0000-0003-4568-1172>; И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>; А. М. Николаева – <https://orcid.org/0000-0002-3160-518X>; Т. В. Вязникова – <https://orcid.org/0000-0003-0497-9757>; А. А. Панкратова – <https://orcid.org/0000-0001-6442-1347>; Е. А. Быкова – <https://orcid.org/0000-0003-2500-6436>.

Статья поступила: 25.03.2022

Статья принята в печать: 13.05.2022

Статья опубликована: 25.05.2022

Резюме

Введение. Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызванное РНК-содержащим вирусом семейства *Coronaviridae*. Вместе с тем известно, что нейтрализующие антитела играют важную роль в противовирусной терапии, поскольку они эффективно ингибируют размножение вирусов и снижают тяжесть заболевания. Поликлональные антитела, содержащиеся в реконвалесцентной плазме, обычно используют в качестве неотложной терапии возникающих инфекционных заболеваний. В этом аспекте применение препарата иммуноглобулина G человека, содержащего специфические антитела к SARS-CoV-2 («КОВИД-глобулин»), представляется более безопасным и эффективным.

Цель. Целью исследования является изучение фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против COVID-19, раствор для инфузий, не менее 160 антиковидных единиц/мл (АКЕ/мл), АО «НПО Микроген», владелец регистрационного удостоверения АО «Нацимбио») в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы. Клинический и аналитический этапы исследования фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин», а также анализ безопасности и параметров фармакокинетики проводились в рамках клинического исследования изучения безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата иммуноглобулина («КОВИД-глобулин»), раствор для инфузий, не менее 160 АКЕ/мл (АО «НПО Микроген», владелец регистрационного удостоверения АО «Нацимбио»). Количественное определение концентраций антител против SARS-CoV-2 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометрического детектирования в видимом диапазоне спектра на автоматическом планшетном иммуноферментном анализаторе Lazurite (Dynex Technologies Inc., США). Расчет фармакокинетических параметров проводился с помощью пакета Microsoft Excel с расширением для проведения фармакокинетического анализа Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, США).

Результаты и обсуждение. В исследовании не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, а единственное нежелательное явление, которое привело к выыванию добровольца из исследования, не связано с применением препарата. Рассчитаны фармакокинетические параметры исследуемого препарата «КОВИД-глобулин» для двух серий препаратов. Фармакокинетика препарата «КОВИД-глобулин» (содержание антител к SARS-CoV-2 – 330 АКЕ/мл) оценена на выборке из 8 добровольцев. Максимальное значение концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило $25,46 \pm 8,71$ АКЕ/мл. Значение медианы времени достижения максимальной концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило 0,25 часа. Специфические антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 элиминировались из плазмы крови со значением периода полувыведения $266,89 \pm 59,92$ часов. Фармакокинетика препарата «КОВИД-глобулин» (содержание антител к SARS-CoV-2 – 250 АКЕ/мл) оценена на выборке из 15 добровольцев. Максимальное значение концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило $20,93 \pm 3,82$ АКЕ/мл (Mean \pm SD, где Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение). Значение медианы времени достижения максимального значения концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило 0,25 часа. Специфические антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 элиминировались из плазмы крови со значением периода полувыведения $295,56 \pm 50,68$ часов.

Заключение. По результатам исследования профиль безопасности исследуемого препарата оценивается как благоприятный. По полученным в ходе аналитического этапа исследования значениям концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 рассчитаны основные фармакокинетические параметры, а также построены усредненные фармакокинетические профили исследуемого вещества после однократного введения препарата «КОВИД-глобулин». Полученные результаты явились основанием для проведения последующих фаз клинических испытаний препарата «КОВИД-глобулин».

Ключевые слова: COVID-19, иммуноглобулин, антитела, плазма, фармакокинетика

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Т. И. Смолянова, А. М. Николаева, Т. В. Вязникова, А. А. Панкратова, Е. А. Быкова участвовали в проведении клинического этапа исследования. М. А. Колганова участвовала в проведении аналитического этапа исследования. Н. С. Багаева проводила статистическую обработку данных и расчет фармакокинетических параметров. И. Е. Шохин отвечал за организационную часть исследования. Все вышеуказанные авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Для цитирования: Смолянова Т. И., Багаева Н. С., Колганова М. А., Шохин И. Е., Николаева А. М., Вязникова Т. В., Панкратова А. А., Быкова Е. А. Изучение фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» (специфический иммуноглобулин человека против COVID-19) (АО «Нацимбио», Россия) в рамках фазы I клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(2):180–186. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186>

Phase I pharmacokinetics study of drug «COVID-globulin» (specific human immunoglobulin against COVID-19)

Tatyana I. Smolyanova¹, Natalia S. Bagaeva²✉, Maria A. Kolganova², Igor E. Shohin²,
Alevtina M. Nikolaeva³, Tatyana V. Vyaznikova³, Anastasiya A. Pankratova³, Ekaterina A. Bykova³

¹ JSC "Nacimbio", 10, 2-nd Volkonsky lane, Moscow, 127473, Russia

² LLC "CPHA", 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia

³ JSC «NPO "Microgen", 10, 2-nd Volkonsky lane, Moscow, 127473, Russia

✉ Corresponding author: Natalia S. Bagaeva. E-mail: n.bagaeva@cpha.ru

ORCID: Tatyana I. Smolyanova – <https://orcid.org/0000-0002-2934-3002>; Natalia S. Bagaeva – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;

Maria A. Kolganova – <https://orcid.org/0000-0003-4568-1172>; Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>;

Alevtina M. Nikolaeva – <https://orcid.org/0000-0002-3160-518X>; Tatyana V. Vyaznikova – <https://orcid.org/0000-0003-0497-9757>;

Anastasiya A. Pankratova – <https://orcid.org/0000-0001-6442-1347>; Ekaterina A. Bykova – <https://orcid.org/0000-0003-2500-6436>.

Received: 25.03.2022

Revised: 13.05.2022

Published: 25.05.2022

Abstract

Introduction. Coronavirus infection is an acute viral disease with a predominant lesion of the upper respiratory tract caused by an RNA-containing virus of the Coronaviridae family. However, it is known that neutralizing antibodies play an important role in antiviral therapy because they effectively inhibit the reproduction of viruses and reduce the severity of the disease. Polyclonal antibodies contained in convalescent plasma are usually used as emergency therapy for emerging infectious diseases. In this aspect, the use of a human immunoglobulin G preparation containing specific antibodies to SARS-CoV-2 ("COVID-globulin") appears to be safer and more effective.

Aim. The aim is pharmacokinetics study of drug "COVID-globulin" (specific human immunoglobulin against COVID-19, solution for infusions, not less than 160 anti-COVID units/mL (ACU/mL), JSC "NPO Microgen", owner of the registration certificate of JSC "Natsibio", Russia), in addition to standard therapy for the treatment of patients with middle-grade COVID-19.

Materials and methods. The clinical and analytical stages of the study of the pharmacokinetics of drug "COVID-globulin", as well as the analysis of the safety and parameters of pharmacokinetics were carried as part of a clinical study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the drug immunoglobulin ("COVID-globulin"), not less than 160 anti-COVID units/mL (ACU/mL), JSC "NPO Microgen", owner of the registration certificate of JSC "Natsibio", Russia. Quantitative determination of antibody concentrations against SARS-CoV-2 was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay using spectrophotometric detection in the visible range of the spectrum on an automatic plate enzyme-linked immunosorbent assay analyzer Lazurite (Dynex Technologies Inc., USA). The calculation of pharmacokinetic parameters was carried out using the Microsoft Excel package with an extension for pharmacokinetic analysis Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, USA).

Results and discussion. No serious adverse events were reported in the study, and the only adverse event that resulted in a volunteer withdrawing from the study was not related to the use of the drug. The pharmacokinetic parameters of the drug "COVID-globulin" were calculated for two batches of drugs. The pharmacokinetics of the "COVID-globulin" (the content of antibodies to SARS-CoV-2 – 330 ACU/ml) was assessed on a sample of 8 volunteers. The maximum concentration of specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus was 25.46 ± 8.71 ACU/ml (Mean \pm SD, where Mean is the arithmetic mean, SD is the standard deviation). The median value of the time to maximum concentration of specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus was 0.25 hours. Specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus were eliminated from blood plasma with a half-life value 266.89 ± 59.92 hours. The pharmacokinetics of the "COVID-globulin" (the content of antibodies to SARS-CoV-2 – 250 ACU/ml) was assessed on a sample of 15 volunteers. The maximum concentration of specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus was 20.93 ± 3.82 ACU/ml. The median value of the time to maximum concentration of specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus was 0.25 hours. Specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus were eliminated from blood plasma with a half-life value 295.56 ± 50.68 hours.

Conclusion. According to the results of the study, the safety profile of the drug "COVID-globulin" is assessed as favorable. Based on the concentrations of specific IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus obtained during the analytical stage of the study, the main pharmacokinetic parameters were calculated, and the average pharmacokinetic profiles of the test drug "COVID-globulin" were plotted after a single injection. The results obtained were the basis for the subsequent phases of clinical trials of the drug "COVID-globulin".

Keywords: COVID-19, immunoglobulin, antibodies, plasma, pharmacokinetics

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Tatyana I. Smolyanova, Alevtina M. Nikolaeva, Tatyana V. Vyaznikova, Anastasiya A. Pankratova, Ekaterina A. Bykova participated in the clinical phase of the study. Maria A. Kolganova participated in the analytical phase of the study. Natalia S. Bagaeva carried out statistical processing of the obtained results and calculated of pharmacokinetic parameters. Igor E. Shohin carried out the organization of work in this direction. All the above authors participated in the discussion of the results in the format of scientific discussion.

For citation: Smolyanova T. I., Bagaeva N. S., Kolganova M. A., Shohin I. E., Nikolaeva A. M., Vyaznikova T. V., Pankratova A. A., Bykova E. A. Phase I pharmacokinetics study of drug «COVID-globulin» (specific human immunoglobulin against COVID-19). *Drug development & registration*. 2022;11(2):180–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-180-186>

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызванное вирусом, генетический материал которых представлен рибонуклеиновой кислотой (РНК-содержащим), семейства *Coronaviridae* [1]. COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019) – инфекционное заболевание, вызванное последним из открытых вирусов семейства *Coronaviridae* – SARS-CoV-2 [2].

нуклеиновой кислотой (РНК-содержащим), семейства *Coronaviridae* [1]. COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019) – инфекционное заболевание, вызванное последним из открытых вирусов семейства *Coronaviridae* – SARS-CoV-2 [2].

Вспышка COVID-19 переросла в пандемию, охватившую многие страны мира. По данным¹ на 23 января 2022 г. во всем мире зарегистрировано более 346 миллионов случаев заболевания и более 5,5 миллиона случаев с летальным исходом. Эпидемическая ситуация настоятельно требует эффективных, специфических и доступных лекарств [3].

Вместе с тем известно, что нейтрализующие антитела играют важную роль в противовирусной терапии, поскольку они эффективно ингибируют размножение вирусов и снижают тяжесть заболевания [4–6]. Поликлональные антитела, содержащиеся в реконвалесцентной плазме, обычно используют в качестве неотложной терапии возникающих инфекционных заболеваний [7–10].

Согласно рекомендациям ВОЗ, применение плазмы от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления) с целью лечения заболеваний, характеризующихся эпидемическими вспышками и отсутствием специфического лечения, основано на концепции пассивной иммунизации. По опубликованным данным, в КНР и других странах применялась плазма, полученная от доноров-реконвалесцентов COVID-19 (далее антиковидная плазма). На сегодняшний день использование антиковидной плазмы для лечения тяжелых форм COVID-19 включено во временные методические рекомендации² Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Основная идея этого метода заключается в том, что вместе с плазмой крови пациент получает антитела к вирусу, которые нейтрализуют вирус и активируют иммунную систему больного. Подобная терапия была успешно использована для улучшения выживаемости у пациентов с такими серьезными острыми респираторными синдромами, как SARS и MERS, которые также вызваны коронавирусами. Однако использование нативной плазмы крови всегда сопряжено с риском посттрансфузионных осложнений различного характера, в том числе заражения гемотрансмиссивными инфекциями.

В этом аспекте применение препарата иммуноглобулина G человека, содержащего специфические антитела к SARS-CoV-2 («КОВИД-глобулин»), представляется более безопасным и эффективным.

После получения данных об эффективности и безопасности препарата «КОВИД-глобулин» на животных

¹ Weekly epidemiological update on COVID-19 – 23 January 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-january-2022>. Accessed: 23.01.2022.

² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021)» (утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации). Доступен по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. Дата обращения: 25.01.2022.

было принято решение о проведении I фазы клинического исследования оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики при проведении инфузии препарата здоровым добровольцам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический и аналитический этапы исследования фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин», иммуноглобулин человека, содержащий антитела против SARS-CoV-2, раствор для инфузий, не менее 160 АКЕ/мл (АО «НПО Микроген», владелец регистрационного удостоверения АО «Нацимбио»), а также анализ безопасности и параметров фармакокинетики проводились в рамках клинического исследования изучения безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата иммуноглобулина («КОВИД-глобулин»), раствор для инфузий, не менее 160 АКЕ/мл (АО «НПО Микроген», владелец регистрационного удостоверения АО «Нацимбио»).

Клинический этап исследования

В исследовании принимали участие 24 здоровых добровольца в возрасте 18–60 лет.

Для облегчения процедуры проведения инфузии исследуемого препарата и отбора проб крови для фармакокинетического исследования, а также уменьшения дискомфорта добровольца в одну из локтевых вен в первые сутки перед началом инфузии был установлен кубитальный катетер. Далее катетер удаляется не позже чем через 24 часа после окончания введения препарата. Препарат «КОВИД-глобулин» вводили внутривенно-капельно в дозе 4 мл/кг однократно. Начальная скорость введения препарата – от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 мин. Если препарат хорошо переносился, скорость введения постепенно увеличивалась максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту. С целью контроля скорости введения препарата инфузия проводится при помощи инфузионного насоса. У каждого добровольца отбиралось 11 проб крови для изучения фармакокинетики: перед введением препарата (–0,25 часа), через 0,25, 6, 12, 24 и 48 часов, через 4, 8, 12, 16, 21 сутки после окончания введения препарата.

Далее образцы крови отбирались в обработанные этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) пробирки типа Vacutainer®, центрифугировались в течение 10 минут при скорости 3000 об/мин. Полученную плазму разделили на 2 равные аликвоты: основную и контрольную. Основные аликвоты плазмы замораживали, хранили и транспортировали в аналитическую лабораторию при температуре не выше минус 20 °С до проведения анализа.

Изучение безопасности

Данные по безопасности анализировались для добровольцев, вошедших в популяцию (24 человека), по следующим показателям: частота возникнове-

ния нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата исследования; физикальные данные (измерение показателей температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений); анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований; анализ Дневников наблюдения.

Аналитический этап исследования

Количественное определение концентраций антител против SARS-CoV-2 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием спектрофотометрического детектирования в видимом диапазоне спектра на автоматическом планшетном иммуноферментном анализаторе Lazurite (Dyplex Technologies Inc., США). В основе метода лежит взаимодействие антител против SARS-CoV-2 в анализируемой пробе с иммобилизованным на поверхности полистиролового планшета рекомбинантным структурным белком S1 домен вируса SARS-CoV-2. Связавшиеся антитела выявляют с помощью конъюгата вторичных антител и хромогенной реакции фермента (пероксидаза хрена) с субстратом (тетраметилбензидин). После остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом измеряют оптическую плотность растворов в лунках на основной длине волны 450 нм и референсной длине волны 630 нм. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации антител против SARS-CoV-2 в образцах. Для построения калибровочной кривой (график зависимости оптической плотности от концентрации антител против SARS-CoV-2) используется стандартный образец предприятия, разведенный пулированной интактной плазмой крови человека. Концентрацию антител против SARS-CoV-2 в исследуемых образцах определяют непосредственно по этой кривой. В ходе проведения аналитической части исследования использовался набор реагентов Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG) (Euroimmun AG, Германия). Аналитический диапазон составлял 0,01215–0,48600 АЕ/мл.

Статистическая обработка данных и анализ фармакокинетики

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата «КОВИД-глобулин» были рассчитаны для двух серий: серию ПЗ (содержание антител к SARS-CoV-2 – 330 АЕ/мл) вводили 8 добровольцам, серию П4 (содержание антител к SARS-CoV-2 – 250 АЕ/мл) вводили 16 добровольцам.

Индивидуальные профили изменения значений концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 в плазме крови добровольцев во времени, зарегистрированные после введения исследуемого препарата «КОВИД-глобулин», характеризовались максимальным значением концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 лекарственно-

го средства (C_{max}) и временем его достижения (T_{max}), площадью под кривой «концентрация специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 – время» с момента введения до последнего определяемого значения концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 во временной точке t (AUC_{0-t}), рассчитанной методом трапеций, площадью под кривой «концентрация специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 – время» с момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$). Дополнительно определялись следующие фармакокинетические параметры: период полувыведения специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 ($T_{1/2}$); константа скорости элиминации (K_{el}), оцениваемая по угловому коэффициенту линии регрессии, рассчитанного по методу наименьших квадратов, натурального логарифмического значения концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 по отношению ко времени получения последних значений концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 выше нижнего предела количественного определения; объем распределения лекарственного средства (V_d).

Расчет фармакокинетических параметров проводился с помощью пакета Microsoft Excel с расширением для проведения фармакокинетического анализа Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, США). Распределение фармакокинетических параметров описано мерами центральной тенденции (среднее арифметическое, среднее геометрическое, медиана) и мерой разброса данных (стандартное отклонение, коэффициент вариации, минимальное значение, максимальное значение). Описательная статистика фармакокинетических параметров проводилась с помощью Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Безопасность

В исследовании не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, а единственное нежелательное явление, которое привело к выбыванию добровольца из исследования, не связано с применением препарата.

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата «КОВИД-глобулин», серия ПЗ. Фармакокинетика оценивалась на выборке из 8 добровольцев. Максимальное значение концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило $25,46 \pm 8,71$ АЕ/мл (Mean \pm SD, где Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение). Значение медианы времени достижения максимальной концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило 0,25 часа. Значение площади под кривой «концентрация специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 – время» с момента введения до последнего определяемого значения концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 во временной точке t (AUC_{0-t}) со-

ставило $4970,92 \pm 1642,34$ АКЕ · ч/мл. Значение площади под кривой «концентрация специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 – время» с момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) составило $6821,64 \pm 2480,07$ АКЕ · ч/мл. Специфические антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 элиминировались из плазмы крови со значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) $266,89 \pm 59,92$ часов. Объем распределения лекарственного средства (V_d) соответствует значению $6,40 \pm 3,61$ литров (таблица 1).

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата «КОВИД-глобулин», серия П4. Фармакокинетика оценивалась на выборке из 15 добровольцев [один доброволец выбыл из исследования в связи с несвязанным с препаратом исследованием положительным результатом теста на выявление рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции].

Максимальное значение концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило $20,93 \pm 3,82$ АКЕ/мл. Значение медианы времени достижения максимального значения концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило 0,25 часа. Значение площади под кривой «концентрация специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 – время» с момента введения до последнего определяемого значения концентрации специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 во временной точке t (AUC_{0-t}) составило $4115,43 \pm 686,38$ АКЕ · ч/мл. Значение площади под кривой «концентрация специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 – время» с момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) составило $6078,10 \pm 1410,08$ АКЕ · ч/мл. Специфические антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 элиминировались из плазмы крови со значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) $295,56 \pm 50,68$ часов. Объем распределения лекарственного средства (V_d) соответствует значению $4,47 \pm 0,67$ литров (таблица 1).

Таблица 1. Сводная таблица фармакокинетических параметров после однократного введения дозы исследуемого препарата «КОВИД-глобулин»

Table 1. Summary data of pharmacokinetic parameters after a single dose administration of "COVID-globulin"

| Фармакокинетический параметр препарата «КОВИД-глобулин» Pharmacokinetic parameter of "COVID-globulin" | Серия ПЗ Batch P3 | Серия П4 Batch P4 |
|--|----------------------|----------------------|
| C_{max} АКЕ/мл C_{max} АКУ/мл | | |
| Количество Number of volunteers | 8 | 15 |
| Среднее арифметическое Mean | 25,46 | 20,93 |
| Среднее геометрическое Geometric Mean | 23,87 | 20,60 |
| Медиана Median | 26,32 | 20,20 |
| Стандартное отклонение SD | 8,71 | 3,82 |

| Фармакокинетический параметр препарата «КОВИД-глобулин» Pharmacokinetic parameter of "COVID-globulin" | Серия ПЗ Batch P3 | Серия П4 Batch P4 |
|--|----------------------|----------------------|
| Коэффициент вариации CV, % | 34,20 | 18,24 |
| Минимальное значение Min | 12,21 | 14,96 |
| Максимальное значение Max | 36,59 | 27,44 |
| AUC_{0-t} АКЕ · ч/мл AUC_{0-t} АКУ · h/ml | | |
| Количество Number of volunteers | 8 | 15 |
| Среднее арифметическое Mean | 4970,92 | 4115,43 |
| Среднее геометрическое Geometric Mean | 4693,24 | 4060,82 |
| Медиана Median | 5138,37 | 4055,66 |
| Стандартное отклонение SD | 1642,34 | 686,38 |
| Коэффициент вариации CV, % | 33,04 | 16,68 |
| Минимальное значение Min | 2558,40 | 2978,23 |
| Максимальное значение Max | 7226,83 | 5348,85 |
| $AUC_{0-\infty}$ АКЕ · ч/мл $AUC_{0-\infty}$ АКУ · h/ml | | |
| Количество Number of volunteers | 8 | 15 |
| Среднее арифметическое Mean | 6821,64 | 6078,10 |
| Среднее геометрическое Geometric Mean | 6420,00 | 5927,80 |
| Медиана Median | 6902,60 | 6162,05 |
| Стандартное отклонение SD | 2480,07 | 1410,08 |
| Коэффициент вариации CV, % | 36,36 | 23,20 |
| Минимальное значение Min | 3556,20 | 3964,35 |
| Максимальное значение Max | 11230,43 | 8723,66 |
| T_{max} ч T_{max} h | | |
| Количество Number of volunteers | 8 | 15 |
| Среднее арифметическое Mean | 1,69 | 0,63 |
| Среднее геометрическое Geometric Mean | 0,55 | 0,31 |
| Медиана Median | 0,25 | 0,25 |
| Стандартное отклонение SD | 2,66 | 1,48 |
| Коэффициент вариации CV, % | 157,73 | 234,42 |
| Минимальное значение Min | 0,25 | 0,25 |
| Максимальное значение Max | 6 | 6 |

| Фармакокинетический параметр препарата «КОВИД-глобулин» Pharmacokinetic parameter of "COVID-globulin" | Серия ПЗ Batch P3 | Серия П4 Batch P4 |
|--|----------------------|----------------------|
| K_{el} , ч ⁻¹ K_{el} , h ⁻¹ | | |
| Количество Number of volunteers | 8 | 15 |
| Среднее арифметическое Mean | 0,003 | 0,002 |
| Среднее геометрическое Geometric Mean | 0,003 | 0,002 |
| Медиана Median | 0,002 | 0,002 |
| Стандартное отклонение SD | 0,001 | 0,001 |
| Коэффициент вариации CV, % | 34,90 | 20,94 |
| Минимальное значение Min | 0,002 | 0,002 |
| Максимальное значение Max | 0,004 | 0,003 |
| $T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h | | |
| Количество Number of volunteers | 8 | 15 |
| Среднее арифметическое Mean | 266,89 | 295,40 |
| Среднее геометрическое Geometric Mean | 260,63 | 291,51 |
| Медиана Median | 288,67 | 281,53 |
| Стандартное отклонение SD | 59,92 | 50,53 |

| Фармакокинетический параметр препарата «КОВИД-глобулин» Pharmacokinetic parameter of "COVID-globulin" | Серия ПЗ Batch P3 | Серия П4 Batch P4 |
|--|----------------------|----------------------|
| Коэффициент вариации CV, % | 22,45 | 17,10 |
| Минимальное значение Min | 188,60 | 221,19 |
| Максимальное значение Max | 341,68 | 391,31 |
| V_d , л V_d , L | | |
| Количество Number of volunteers | 8 | 15 |
| Среднее арифметическое Mean | 6,40 | 4,47 |
| Среднее геометрическое Geometric Mean | 5,64 | 4,42 |
| Медиана Median | 4,65 | 4,53 |
| Стандартное отклонение SD | 3,61 | 0,67 |
| Коэффициент вариации CV, % | 56,43 | 14,96 |
| Минимальное значение Min | 2,78 | 3,48 |
| Максимальное значение Max | 12,85 | 5,54 |

Усредненные фармакокинетические профили (в линейных и полулогарифмических координатах) значений концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 после введения исследуемого препарата приведены на рисунке 1.

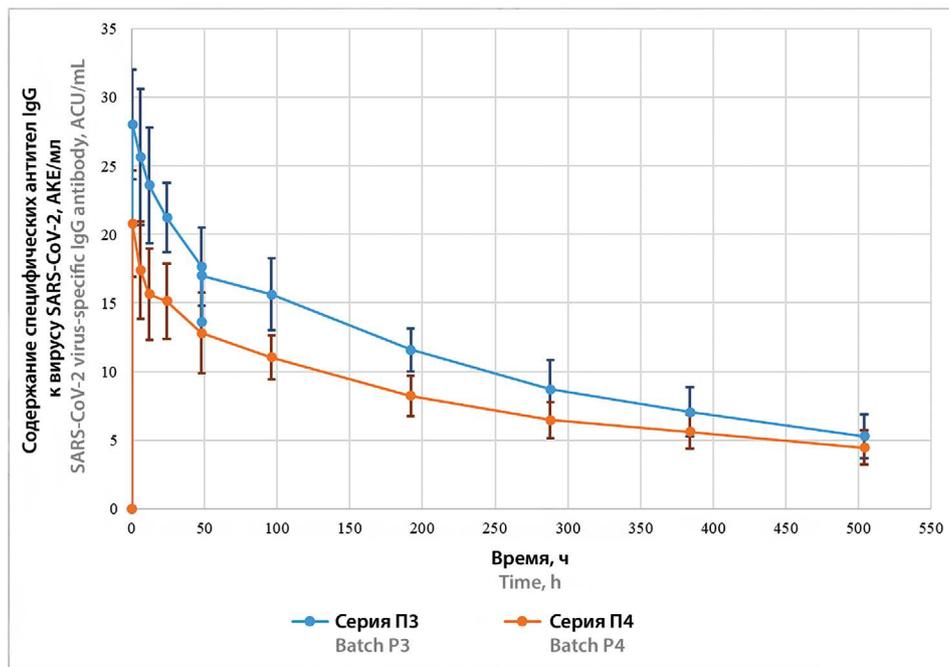


Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах со стандартными отклонениями) специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 после однократного введения дозы исследуемого препарата «КОВИД-глобулин»

Figure 1. Average pharmacokinetic profiles (in linear scale with standard deviations) of SARS-CoV-2 virus-specific IgG antibody after single dose administration of "COVID-globulin"

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение безопасности и фармакокинетики препарата «КОВИД-глобулин» при однократном внутривенном введении в дозе 4 мл/кг с участием здоровых добровольцев.

По результатам исследования профиль безопасности исследуемого препарата был оценен как благоприятный.

По полученным в ходе аналитического этапа исследования значениям концентраций специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 были рассчитаны основные фармакокинетические параметры, а также построены усредненные фармакокинетические профили исследуемого вещества после однократного введения препарата «КОВИД-глобулин».

Полученные результаты явились основанием для проведения последующих фаз клинических испытаний препарата «КОВИД-глобулин».

ЛИТЕРАТУРА

1. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бурова С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
2. Баклаушев В. П., Кулемзин С. В., Горчаков А. А., Юсубалиева Г. М., Лесняк В. Н., Сотникова А. Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. 2020;11(1):7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339.
3. Jiang S., Du L., Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):275–277. DOI: 10.1080/22221751.2020.1723441.
4. Corti D., Misasi J., Mulangu S., Stanley D. A., Kanekiyo M., Wollen S., Ploquin A., Doria-Rose N. A., Staube R. P., Bailey M., Shi W., Choe M., Marcus H., Thompson E. A., Cagigi A., Silacci C., Fernandez-Rodriguez B., Perez L., Sallusto F., Vanzetta F., Agatic G., Camerini E., Kosalu N., Gordon I., Ledgerwood J. E., Mascola J. R., Graham B. S., Muyembe-Tamfun J. J., Trefry J. C., Lanzavecchia A., Sullivan N. J. Protective monotherapy against lethal Ebola virus infection by a potentially neutralizing antibody. *Science*. 2016;351(6279):1339–1342. DOI: 10.1126/science.aad5224.
5. Sapparapu G., Fernandez E., Kose N., Cao B., Fox J. M., Bombardi R. G., Zhao H., Nelson C. A., Bryan A. I., Barnes T., Davidson E., Mysorekar I. U., Fremont D. H., Doranz B. J., Diamond M. S., Crowe J. E. Neutralizing human antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. *Nature*. 2016;540(7633):443–447. DOI: 10.1038/nature20564.
6. Hastie K. M., Zandonatti M. A., Kleinfelter L. M., Heinrich M. L., Rowland M. M., Chandran K., Branco L. M., Robinson J. E., Garry R. F., Saphire E. O. Structural basis for antibody-mediated neutralization of Lassa virus. *Science*. 2017;356(6341):923–928. DOI: 10.1126/science.aam7260.
7. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Z., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Z., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Journal of American Medical Association*. 2020;323(16):1582–1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783.
8. Brown J. F., Dye J. M., Tozay S., Jeh-Mulbah G., Wohl D. A., Fischer W. A., Cunningham C. K., Rowe K., Zacharias P., Hasselt J., Norwood D. A., Thielman N. M., Zak S. E., Hoover D. L. Anti-Ebola Virus Antibody Levels in Convalescent Plasma and Viral Load After Plasma Infusion in Patients With Ebola Virus Disease. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;218(4):555–562. DOI: 10.1093/infdis/jiy199.

9. Ankcorn M., Gallacher J., Ijaz S., Taha Y., Harvala H., Maclennan S., Thomson E. C., Davis C., Singer J. B., Filipe A. S., Smollett K., Niebel M., Semple M. G., Tedder R. S., McPherson S. Convalescent Plasma Therapy for Persistent Hepatitis E Virus Infection. *Journal of Hepatology*. 2019;71(2):434–438. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.008.
10. Ruggiero H. A., Pérez I. F., Milani H. A., Barri A., Val A., Maglio F., Astarloa L., Gonzalez Cambaceres C., Milani H. L., Tallone J. C. Traitement de la fièvre hémorragique argentine par le plasma de convalescent. 4,433 cas [Treatment of Argentine hemorrhagic fever with convalescent's plasma. 4433 cases]. *Presse Medicale*. 1986;15(45):2239–2242.

REFERENCE

1. Nikiforov V. V., Suranova T. G., Chernobrovkina T. Yu., Yankovskaya Y. D., Burova S. V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93. (In Russ.) DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
2. Baklaushev V. P., Kulemzin S. V., Gorchakov A. A., Ysubaliev G. M., Lesnyak V. N., Sotnikova A. G. COVID-19. Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):7–20. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract26339.
3. Jiang S., Du L., Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):275–277. DOI: 10.1080/22221751.2020.1723441.
4. Corti D., Misasi J., Mulangu S., Stanley D. A., Kanekiyo M., Wollen S., Ploquin A., Doria-Rose N. A., Staube R. P., Bailey M., Shi W., Choe M., Marcus H., Thompson E. A., Cagigi A., Silacci C., Fernandez-Rodriguez B., Perez L., Sallusto F., Vanzetta F., Agatic G., Camerini E., Kosalu N., Gordon I., Ledgerwood J. E., Mascola J. R., Graham B. S., Muyembe-Tamfun J. J., Trefry J. C., Lanzavecchia A., Sullivan N. J. Protective monotherapy against lethal Ebola virus infection by a potentially neutralizing antibody. *Science*. 2016;351(6279):1339–1342. DOI: 10.1126/science.aad5224.
5. Sapparapu G., Fernandez E., Kose N., Cao B., Fox J. M., Bombardi R. G., Zhao H., Nelson C. A., Bryan A. I., Barnes T., Davidson E., Mysorekar I. U., Fremont D. H., Doranz B. J., Diamond M. S., Crowe J. E. Neutralizing human antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. *Nature*. 2016;540(7633):443–447. DOI: 10.1038/nature20564.
6. Hastie K. M., Zandonatti M. A., Kleinfelter L. M., Heinrich M. L., Rowland M. M., Chandran K., Branco L. M., Robinson J. E., Garry R. F., Saphire E. O. Structural basis for antibody-mediated neutralization of Lassa virus. *Science*. 2017;356(6341):923–928. DOI: 10.1126/science.aam7260.
7. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Z., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Z., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Journal of American Medical Association*. 2020;323(16):1582–1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783.
8. Brown J. F., Dye J. M., Tozay S., Jeh-Mulbah G., Wohl D. A., Fischer W. A., Cunningham C. K., Rowe K., Zacharias P., Hasselt J., Norwood D. A., Thielman N. M., Zak S. E., Hoover D. L. Anti-Ebola Virus Antibody Levels in Convalescent Plasma and Viral Load After Plasma Infusion in Patients With Ebola Virus Disease. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;218(4):555–562. DOI: 10.1093/infdis/jiy199.
9. Ankcorn M., Gallacher J., Ijaz S., Taha Y., Harvala H., Maclennan S., Thomson E. C., Davis C., Singer J. B., Filipe A. S., Smollett K., Niebel M., Semple M. G., Tedder R. S., McPherson S. Convalescent Plasma Therapy for Persistent Hepatitis E Virus Infection. *Journal of Hepatology*. 2019;71(2):434–438. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.008.
10. Ruggiero H. A., Pérez I. F., Milani H. A., Barri A., Val A., Maglio F., Astarloa L., Gonzalez Cambaceres C., Milani H. L., Tallone J. C. Traitement de la fièvre hémorragique argentine par le plasma de convalescent. 4,433 cas [Treatment of Argentine hemorrhagic fever with convalescent's plasma. 4433 cases]. *Presse Medicale*. 1986;15(45):2239–2242.