

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290695** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.25

(22) Дата подачи заявки
2022.03.25

(51) Int. Cl. **C07K 16/10** (2006.01)
C07K 1/16 (2006.01)
C07K 1/36 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61K 35/16 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА G ПРОТИВ COVID-19**

(96) **2022000025 (RU) 2022.03.25**

(71) Заявитель:
**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"НАЦИОНАЛЬНАЯ
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Николаева Алевтина Максимовна,
Разумихин Михаил Вадимович,
Смолянова Татьяна Ивановна,
Вязникова Татьяна Владимировна,
Саканян Елена Ивановна, Иванов
Александр Викторович, Белякова
Ольга Валерьевна, Орлова Екатерина
Владимировна (RU)**

(74) Представитель:

Шульгин В.Д. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к способам получения иммуноглобулина G против COVID-19, и может быть использовано при производстве лекарственных препаратов для лечения и профилактики COVID-19. В качестве изобретения заявлен способ получения иммуноглобулина G против COVID-19, включающий отбор плазмы доноров, спиртовое фракционирование плазмы с получением осадка II+III по Кону, растворение полученного осадка II+III в буферном растворе, вирусную сольвент-детергентную инактивацию и хроматографическую очистку. В отличие от прототипа в качестве плазмы доноров используют плазму, содержащую антитела к вирусу SARS-CoV-2, с коэффициентом позитивности более 2, установленным с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа при помощи тест-систем, для которых коэффициент корреляции между результатами определения содержания антител методом ИФА с активностью, установленной в реакции вируснейтрализации, составляет не менее 0,9, причем раствор элюата после хроматографической очистки подвергают противовирусной фильтрации, концентрированию, диафильтрации и финальному концентрированию, после чего полученный раствор иммуноглобулина подвергают стерилизующей фильтрации и выдерживают при pH 4,0-4,5 и температуре 37±1°C в течение 24-48 ч. Технический результат заключается в получении иммуноглобулина G против COVID-19.

**202290695
A1**

**202290695
A1**

Способ получения иммуноглобулина G против COVID-19

Область техники

Изобретение относится к медицине, а именно к способам получения иммуноглобулина G против COVID-19, и может быть использовано при производстве лекарственных препаратов для лечения и профилактики COVID-19.

Уровень техники

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – это острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызванное коронавирусом острого тяжелого респираторного синдрома 2 типа (SARS-CoV-2). Текущая эпидемическая ситуация требует эффективных и специфических лекарств для профилактики и лечения коронавирусной инфекции.

Одним из первых решений систем здравоохранения во всем мире было использование плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2, для лечения заболевания. Указанный метод лечения использовался при многих вспышках инфекционных заболеваний в прошлом, начиная со времен «испанского» гриппа. Результаты нескольких исследований подтверждают положительный эффект использования плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2, для лечения пациентов с COVID-19 на различных стадиях заболевания. В то же время использование плазмы крови человека всегда сопряжено с риском посттрансфузионных осложнений различного характера, в том числе заражением гемотрансмиссивными инфекциями, повышенным риском тромбообразования, риском развития неконтролируемой продукции цитокинов, факторов свертывания крови и других молекул, которые могут ухудшить состояние пациентов-реципиентов.

Терапия антителами может быть мощным инструментом, помогающим в лечении больных COVID-19. Однако требуются более безопасные методы пассивной иммунизации, чем переливание плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2. Существуют несколько препаратов на основе моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2 (nAbs), которые получили разрешение для экстренного использования при коронавирусной инфекции. При этом, наряду со многими преимуществами моноклональных антител, в случае наличия мутации вируса в области значимых эпитопов

S-белка SARS-CoV-2, к которым обычно и разрабатываются pAbs, такие препараты теряют эффективность, вплоть до полного отсутствия. В качестве альтернативы для лечения COVID-19 можно использовать поликлональные иммуноглобулины, полученные из плазмы доноров, содержащей нейтрализующие SARS-CoV-2 антитела. Гипериммунные иммуноглобулины неоднократно показали свою эффективность против многочисленных бактериальных и вирусных инфекций в прошлом.

Способы производства препаратов крови, включая фракционирование плазмы, последующие этапы очистки продукта и специализированные процедуры, направленные на инактивацию или удаление вирусов, обеспечивают большую безопасность пациентов при использовании препаратов иммуноглобулинов по сравнению с использованием необработанной плазмы для переливания. Кроме того, использование иммуноглобулина, полученного из плазмы большого числа доноров, обеспечивает широкую специфичность иммуноглобулинов в отношении различных изолятов вирусов и гарантирует их нейтрализующую активность. Следовательно, гипериммунный иммуноглобулин G (IgG) против SARS-CoV-2, полученный из большого пула плазмы, может быть эффективным против различных изолятов SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 при отсутствии риска нежелательных явлений, возможных при переливании плазмы.

Известны следующие способы получения иммуноглобулина G из плазмы крови.

Известен способ получения иммуноглобулина, раскрытый в патенте РФ на изобретение № 2 372 939 (опубл. 17.12.2007). Известный способ включает очистку раствора иммуноглобулина, выделенного спиртовым фракционированием по методу Кона, обработку сольвент-детергентной смесью, в качестве которой используют 0,05 М ацетатный буферный раствор при pH 5,5, содержащий 1 мас.% три-н-бутилфосфата и 1 мас.% полисорбата 80 при перемешивании, с последующим разбавлением 0,05 М ацетатным буферным раствором при pH 5,5, содержащим 1 мас.% октаноата натрия, 0,15 М хлорида натрия и пропиленгликоль в концентрации 0,2 г/л, после чего иммуноглобулин иммобилизируют на сульфопропилкатионитном сорбенте и осуществляют промывание в две стадии с помощью колоночной хроматографии с последующей элюцией, причем на первой стадии промывания используют 0,05 М ацетатный буферный раствор при pH 5,5, содержащий 1 мас.% октаноата натрия, 0,15 М хлорида натрия и пропиленгликоль в концентрации 0,2 г/л.

Известен способ очистки иммуноглобулина, раскрытый в патенте РФ на изобретение № 2 332 247 (опубл. 01.06.2007). Известный способ включает ее растворение в буферном растворе, вирусную сольвент-детергентную инактивацию и хроматографическую очистку, осуществляемую путем пропускания раствора через

систему из трех последовательно соединенных колонок, заполненных анионитом, гидрофобным сорбентом и катионитом, соответственно, с промывкой системы колонок, элюированием иммуноглобулина с катионита буферным раствором, и направлением на регенерацию анионита и гидрофобного сорбента.

Известен способ хроматографического выделения иммуноглобулина, раскрытый в патенте РФ на изобретение № 2 467 783 (опубл. 27.11.2012) – прототип. Известный способ включает растворение в буферном растворе белковой фракции плазмы крови, в качестве которой используют осадок А спиртового фракционирования плазмы крови по Кону. Производят предварительную очистку полученного раствора в двух последовательно соединенных колонках, заполненных гидрофобным сорбентом и анионитом, соответственно, с последующим пропусканием через упомянутые две колонки буферного раствора. После сбора предварительно очищенной жидкой фракции, содержащей иммуноглобулин, ее направляют на вирусную сольвент-детергентную инактивацию, а затем на хроматографическую очистку, осуществляемую в системе из трех последовательно соединенных колонок, заполненных анионитом, гидрофобным сорбентом и катионитом, соответственно. Проводят элюирование иммуноглобулина с колонки, заполненной катионитом, а колонки с анионитом и гидрофобным сорбентом направляют на регенерацию.

Общими недостатками известных аналогов являются сравнительно невысокая чистота полученного препарата иммуноглобулина G, а также отсутствие специализированных технологических стадий и режимов производства иммуноглобулина, связанных с использованием в качестве сырья плазмы крови, содержащей антитела к вирусу SARS-CoV-2.

Раскрытие сущности изобретения

Техническая задача, положенная в основу настоящего изобретения, заключается в создании эффективного технологического процесса производства высокоочищенного вирусбезопасного иммуноглобулина G против COVID-19.

Технический результат заключается в получении иммуноглобулина G против COVID-19.

В качестве изобретения заявлен способ получения иммуноглобулина G против COVID-19, включающий отбор плазмы доноров, спиртовое фракционирование плазмы с получением осадка II+III по Кону, растворение полученного осадка II+III в буферном растворе, вирусную сольвент-детергентную инактивацию и хроматографическую очистку. В отличие от прототипа в качестве плазмы доноров используют плазму, содержащую

антитела к вирусу SARS-CoV-2, с коэффициентом позитивности более 2, установленным с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа при помощи тест-систем, для которых коэффициент корреляции между результатами определения содержания антител методом ИФА с активностью, установленной в реакции вируснейтрализации, составляет не менее 0,9, причем раствор элюата после хроматографической очистки подвергают противовирусной фильтрации, концентрированию, диафильтрации и финальному концентрированию, после чего полученный раствор иммуноглобулина подвергают стерилизующей фильтрации и выдерживают при pH 4,0 – 4,5 и температуре 37 ± 1 °C в течение 24-48 часов.

Настоящее изобретение проиллюстрировано таблицей, в которой представлены показатели специфической активности иммуноглобулина против COVID-19 в отношении различных штаммов SARS-CoV-2.

В настоящее время согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» для прямого переливания используют плазму, содержащую нейтрализующие SARS-CoV-2 антитела в концентрации, оцененной в реакции вируснейтрализации (РВН) с титром не менее 1/160.

Для определения содержания нейтрализующих SARS CoV-2 антител в образцах плазмы человека используется классический метод определения титра вируснейтрализующих антител (ВНА) – реакция вируснейтрализации (РВН). Применительно к SARS-CoV-2 (Патоген II группы), использование РВН является достаточно трудоемким и сложным методом, требующим наличия специальной лаборатории, обладающей соответствующей лицензией и позволяющей работать с патогенами II группы и, конкретно, с коронавирусами. Это не позволяет применять метод определения титра ВНА массово.

Преимущество использования предлагаемого способа получения иммуноглобулина против COVID-19 заключается в том, что трудоемкий, дорогостоящий и длительный по исполнению метод РВН заменен на более простой и рутинный аналитический метод – твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), который позволяет проводить тестирование большого количества образцов плазмы в короткое время лабораториям любых организаций, занятых заготовкой плазмы, что существенно упрощает процедуру отбора плазмы и расширяет сырьевую базу, поскольку при производстве препарата иммуноглобулина человека используют крупные пулы, состоящие из более чем 1000 образцов плазмы человека.

В результате исследования образцов методом ИФА в плазме крови установлены пороговые значения количества антител к SARS-CoV-2: коэффициент позитивности (КП) не менее 2,0 или титр не менее 20 АКЕ/мл (за 1 единицу АКЕ (антиковидная единица) образца принята величина, обратная его титру вирус нейтрализующих антител (ВНА)), которые соответствуют ВНА в РВН 1/20.

При использовании иммуноглобулинов для внутривенного введения при терапии COVID-19 исключаются риски, связанные с переливанием плазмы, такие как заражение гемотрансмиссивными инфекциями, реакции, связанные с несовместимостью донорской крови и крови реципиента (ABO-несовместимая трансфузия), анафилактические реакции, сердечная недостаточность и отек легких, вызванные большим объемом перелитой плазмы и тд. Помимо этого, в плазме не контролируется содержание иммуноглобулина А, цитокинов, факторов свертывания крови и других молекул, которые могут ухудшить состояние пациента-реципиента.

Преимущества использования предлагаемого способа получения иммуноглобулина против COVID-19 заключается также в обеспечении вирусной безопасности готового препарата путем включения в производственный процесс нескольких ортогональных стадий, направленных на инактивацию и/или удаление вирусов (обработка смесью сольвент/детергента, противовирусная фильтрация, выдерживание при низких значениях рН), кроме того стадии спиртового фракционирования и хроматографической очистки также вносят вклад в инактивацию и/или удаление вирусов, в результате чего достигается снижение вирусной нагрузки на более 10 log для оболочечных и более 5 log для безоболочечных вирусов (при требовании ВОЗ – не менее 4 log). Плазма для переливания обрабатывается только патогенредуцирующими агентами и облучением ультрафиолетовым светом.

Преимуществом использования предлагаемого способа получения иммуноглобулина против COVID-19 является также то, что в процессе производства иммуноглобулина происходит концентрирование антител в 6-22 раза по сравнению с исходной плазмой, поэтому возможно использовать сырье с титром РВН 1/20, которое не используется для прямого переливания, что существенно расширяет сырьевую базу.

Преимущества использования концентрированного иммуноглобулина для лечения COVID-19 заключается в высоком и точном содержании nAb и, что более важно, в их разнообразии. Высококонцентрированный иммуноглобулин может обеспечивать более широкий диапазон противовирусной активности по сравнению с плазмой за счет взаимодействия с различными эпитопами коронавируса и активации различных

клеточных механизмов, а нейтрализующие антитела против всех циркулирующих штаммов вирусов всегда присутствуют в конечном продукте (табл. 1).

Результаты проведенных испытаний препарата показали, что иммуноглобулин против COVID-19, полученный согласно заявляемому способу, безопасен, не обладает тромбогенным действием, содержит в 1 мл специфических антител к SARS-CoV-2 минимум в 8 раз больше по сравнению с исходной плазмой и защищает животных от летальной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у сирийских хомяков с индуцированным иммунодефицитом при заражении вирусом в дозе 10^1 TCID₅₀ на животное: 40-дневная выживаемость животных в группе препарата «КОВИД-глобулин» при введении за 24 часа до заражения составила 66,6%, при введении через 2 часа после заражения – 100%, при введении через 48 часов после заражения – 87,5%. Кроме того, иммуноглобулин против COVID-19, полученный из пула плазмы, включающего более 1000 донаций, эффективен против различных циркулирующих штаммов SARS-CoV-2.

Описание осуществления изобретения

Пример 1. Заготовку, хранение и транспортировку антиковидной плазмы осуществляют в соответствии с требованиями, установленными постановлением Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 183н 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов».

Отбор осуществляют методом плазмафереза и (или) методом центрифугирования из единицы крови.

Помимо установленных обязательных требований отбор доноров осуществляют по результатам предварительного исследования на наличие IgG к SARS-CoV-2, с помощью иммуноферментных (иммунохемилюминесцентных) тест-систем, зарегистрированных в установленном порядке и разрешенных к использованию на территории Российской Федерации, для которых экспериментально установлена корреляция (коэффициент корреляции более 0,9) между результатами определения содержания антител в плазме с вируснейтрализующей активностью, определенной в реакции вируснейтрализации.

В качестве сырья для получения иммуноглобулина против COVID-19 используют плазму доноров, содержащую антитела к вирусу SARS-CoV-2 с коэффициентом позитивности (КП) не менее 2 (титром не менее 20 АКЕ/мл), установленным методом ИФА.

350 л антиковидной плазмы загружают в реактор и проводят фракционирование плазмы крови по Кону до осадка II+III, после чего получают 18,0 кг осадка II+III. Полученный осадок II+III растворяют в натрий-ацетатном буферном растворе. Затем раствор подвергают вирусной сольвент-детергентной инактивации в присутствии смеси вирусиактивирующих агентов (сольвент-детергента), в качестве которых используют твин-80 и трибутилфосфат. Вирусиактивированный раствор направляют на хроматографическую очистку, в процессе которой раствор пропускают через три последовательно соединенные хроматографические колонны, заполненные соответственно гидрофобным, анионообменным и катионообменным сорбентом.

После хроматографической очистки раствор подвергают противовирусной фильтрации через систему из последовательно соединенных фильтров с задерживающим рейтингом 0,2 мкм и 20 нм. Затем проводят концентрирование и перевод в буфер готовой лекарственной формы препарата иммуноглобулина путем диафильтрации с использованием мембран тангенциальной фильтрации с пределом отсечения 30 кДа и финальное концентрирование до содержания белка 80-120 г/л. Полученный раствор подвергают стерилизующей фильтрации и проводят дополнительную инактивацию вирусов путем выдерживания раствора при низком значении pH (4,0 – 4,5) и температуре 37 ± 1 °C в течение 24-48 часов.

В результате осуществления способа получают препарат иммуноглобулина против COVID-19 для внутривенного введения с содержанием белка 10,0%, содержанием антител к SARS-CoV-2 не менее 160 АКЕ/мл (или 1072 ВАУ/мл (binding antibody units, единицы связывающих антител)), установленным методом ИФА.

Пример 2. Заготовку, хранение и транспортировку антиковидной плазмы и отбор доноров осуществляют как в примере 1.

В качестве сырья для получения иммуноглобулина против COVID-19 используют плазму доноров, содержащую антитела к вирусу SARS-CoV-2 с КП не менее 4 (титром не менее 40 АКЕ/мл), установленным методом ИФА.

350 л антиковидной плазмы загружают в реактор и проводят фракционирование плазмы крови по Кону до осадка II+III, после чего получают 18,0 кг осадка II+III. Полученный осадок II+III растворяют в натрий-ацетатном буферном растворе. Затем раствор подвергают вирусной сольвент-детергентной инактивации в присутствии смеси

вирусинактивирующих агентов (сольвент-детергента), в качестве которых используют твин-80 и трибутилфосфат. Вирусинактивированный раствор направляют на хроматографическую очистку, в процессе которой раствор пропускают через три последовательно соединенные хроматографические колонны, заполненные соответственно гидрофобным, анионообменным и катионообменным сорбентом.

После хроматографической очистки раствор подвергают противовирусной фильтрации через систему из последовательно соединенных фильтров с задерживающим рейтингом 0,2 мкм и 20 нм. Затем проводят концентрирование и перевод в буфер готовой лекарственной формы препарата иммуноглобулина путем диафильтрации с использованием мембран тангенциальной фильтрации с пределом отсечения 30 кДа и финальное концентрирование до содержания белка 80-120 г/л. Полученный раствор подвергают стерилизующей фильтрации и проводят дополнительную инактивацию вирусов путем выдерживания раствора при низком значении pH (4,0 – 4,5) и температуре 37 ± 1 °C в течение 24-48 часов.

В результате осуществления способа получают препарат иммуноглобулина против COVID-19 для внутривенного введения с содержанием белка 10,0%, содержанием антител к SARS-CoV-2 не менее 320 АКЕ/мл (или 2144 ВАУ/мл), установленным методом ИФА.

Пример 3. Заготовку, хранение и транспортировку антиковидной плазмы и отбор доноров осуществляют как в примере 1.

В качестве сырья для получения иммуноглобулина против COVID-19 используют плазму доноров, содержащую антитела к вирусу SARS-CoV-2 с КП не менее 8 (титром не менее 80 АКЕ/мл), установленным методом ИФА.

350 л антиковидной плазмы загружают в реактор и проводят фракционирование плазмы крови по Кону до осадка II+III, после чего получают 18,0 кг осадка II+III. Полученный осадок II+III растворяют в натрий-ацетатном буферном растворе. Затем раствор подвергают вирусной сольвент-детергентной инактивации в присутствии смеси вирусиактивирующих агентов (сольвент-детергента), в качестве которых используют твин-80 и трибутилфосфат. Вирусиактивированный раствор направляют на хроматографическую очистку, в процессе которой раствор пропускают через три последовательно соединенные хроматографические колонны, заполненные соответственно гидрофобным, анионообменным и катионообменным сорбентом.

После хроматографической очистки раствор подвергают противовирусной фильтрации через систему из последовательно соединенных фильтров с задерживающим рейтингом 0,2 мкм и 20 нм. Затем проводят концентрирование и перевод в буфер готовой лекарственной формы препарата иммуноглобулина путем диафильтрации с

использованием мембран тангенциальной фильтрации с пределом отсечения 30 кДа и финальное концентрирование до содержания белка 80-120 г/л. Полученный раствор подвергают стерилизующей фильтрации и проводят дополнительную инактивацию вирусов путем выдерживания раствора при низком значении pH (4,0 – 4,5) и температуре 37 ± 1 °C в течение 24-48 часов.

В результате осуществления способа получают препарат иммуноглобулина против COVID-19 для внутривенного введения с содержанием белка 10,0%, содержанием антител к SARS-CoV-2 не менее 640 АКЕ/мл (или 4288 ВАУ/мл), установленным методом ИФА.

Формула изобретения

1. Способ получения иммуноглобулина G против COVID-19, включающий отбор плазмы доноров, спиртовое фракционирование плазмы с получением осадка II+III по Кону, растворение полученного осадка II+III в буферном растворе, вирусную сольвент-детергентную инактивацию и хроматографическую очистку, отличающийся тем, что в качестве плазмы доноров используют плазму, содержащую антитела к вирусу SARS-CoV-2, с коэффициентом позитивности более 2, установленным с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа при помощи тест-систем, для которых коэффициент корреляции между результатами определения содержания антител методом ИФА с активностью, установленной в реакции вируснейтрализации, составляет не менее 0,9, причем раствор элюата после хроматографической очистки подвергают противовирусной фильтрации, предварительному концентрированию, диафильтрации и финальному концентрированию, после чего полученный раствор иммуноглобулина подвергают стерилизующей фильтрации и проводят дополнительную вирусинактивацию, выдерживая при pH 4,0 – 4,5 и температуре 37 ± 1 °C в течение 24-48 часов.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что элюат после хроматографической очистки подвергают противовирусной фильтрации через систему из последовательно соединенных фильтров с задерживающим рейтингом 0,2 мкм и 20 нм.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что при диафильтрации раствора иммуноглобулина G используют мембраны тангенциальной фильтрации с пределом отсечения 30 кДа.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что финальное концентрирование раствора иммуноглобулина G проводят до достижения содержания белка 80-120 г/л.

Таблица – Специфическая активность иммуноглобулина против COVID-19 в отношении различных штаммов SARS-CoV-2 (титр в РВН, величина обратная разведению), n=8

№ п/п	В.1.1.1 (Ухань)	В.1.1.7 (UK, Alpha)	В.1.351 (SA, Beta)	В.1.1.28/P.1 (Brasilia, Gamma)	В.1.617.2 (India, Delta)
1	1280	320	20	40	80
2	640	160	80	80	80
3	≥1280	320	40	160	160
4	1280	320	40	160	80
5	≥1280	160	40	80	160
6	1280	640	80	320	320
7	640	80	20	80	80
8	1280	≥640	160	320	640

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202290695**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07K 16/10, 1/16, 1/36, A61K 39/42, 35/16, A61P 31/12Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	СУПОТНИЦКИЙ М. В. и др. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В АСПЕКТЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ. Успехи Современного Естествознания №5, 2015, 84-94, рисунок 2, страница 89, правая колонка, абзац 2-страница 90, левая колонка, абзац 1	1-4
Y	US 9718856 B2 (LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES) 01.08.2017, реферат, примеры, формула	1-4
Y	MARKLUND Emelle et al. Serum-IgG responses to SARS-CoV-2 after mild and severe COVID-19 infection and analysis of IgG non-responders. PLoS ONE 15(10) 2020 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241104 , страница 4, "SARS-CoV-2-specific serum-IgG antibodies in severe and mild COVID-19"	1-4
Y	КОМИССАРОВ А. В. и др. ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ ДЛЯ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ И ОЧИСТКИ АНТИГЕНОВ. Проблемы особо опасных инфекций, вып. 1, 2015, 79-84	1-4
Y	RU 2742655 C1 (СЫЧУАНЬ ЮАНЬДА ШУЯН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.) 09.02.2021, примеры, формула	1-4
A	RU 2140289 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ "ИММУНОПРЕПАРАТ") 27.10.1999, реферат, формула	1-4
A	RU 2614119 C2 (ЧЭНДУ ЖУНШЭН ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД) 22.03.2017, формула	1-4

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

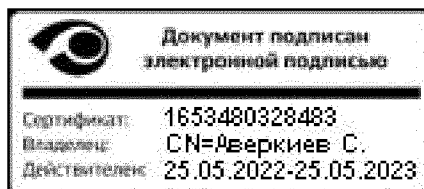
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 12 октября 2022 (12.10.2022)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202290695

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

C07K 16/10 (2006.01)
C07K 1/16 (2006.01)
C07K 1/36 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61K 35/16 (2015.01)
A61P 31/12 (2006.01)