

**И. В. ВОЛЧИК**

И. В. Волчик, главный специалист по связям с общественностью и прессой ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», кандидат фармацевтических наук

Т. М. Тихоненко, старший научный сотрудник ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Ю. М. Краснопольский, профессор кафедры биотехнологии и аналитической химии Национального технического университета «Харьковский политехнический институт», доктор фармацевтических наук

Н. И. Тихоненко, ведущий специалист ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», кандидат фармацевтических наук

Актуальные вопросы контроля качества плазмы крови человека для фракционирования в Украине

Введение

Доля иммунобиологических препаратов, препаратов крови и их производных на отечественном рынке составляет около 3 %. Хотя эта цифра невелика, контроль качества этой группы препаратов требует особого подхода в связи с их происхождением (биологическое сырье) и сложностью объекта. Во всем мире стандартизация сырья, производства, разработка стандартов качества и объективный, строгий контроль качества подобных препаратов являются стратегической государственной задачей.

Министерство здравоохранения (МЗ) Украины внедряет программу «Здоровье-2020: украинское измерение». Одним из приоритетных направлений программы является реформирование службы крови в Украине и гармонизация нормативно-регуляторной базы со стандартами, основанными на передовом мировом опыте и принятыми в странах Европейского Союза (ЕС). На острую необходимость решения данной проблемы указывают множество публикаций

как представителей контролирующих органов [5], так и отечественных производителей [6]. Не соответствующий мировым стандартам уровень производства препаратов крови и отсутствие единой нормативной базы по контролю качества сырья приводит к тому, что каждый заготовитель и производитель на уровне разработки собственной документации может толковать определенные требования по-своему, что категорически недопустимо при контроле продуктов биологического происхождения.

До настоящего времени в Государственную Фармакопею Украины (ГФУ), гармонизованную с Европейской Фармакопеей (ЕФ), по ряду объективных и субъективных причин не вводились соответствующие монографии и тесты по контролю качества плазмы и компонентов крови. В рамках работ по разработке ГФУ 2-го издания сотрудниками Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» проведен сравнительный анализ существующей на сегодняшний

день в Украине нормативной базы по стандартизации плазмы крови человека для фракционирования с соответствующей монографией ЕФ и разработан проект монографии для введения в ГФУ 2-го издания [1].

В Украине сбор и заготовка донорской крови и плазмы, контроль их качества и безопасности выполняются согласно Закону Украины от 23.06.1995 г. № 239/95-ВР «О донорстве крови и ее компонентов» (далее — ЗУ № 239/95-ВР), приказа МЗ Украины от 09.03.2010 г. № 211 «Об утверждении порядка по контролю за соблюдением показателей безопасности и качества донорской крови и ее компонентов» (далее — приказ МЗ № 211) и приказа МЗ от 01.08.2005 г. № 385 «Об инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов» (далее — приказ МЗ № 385) [2–4]. Данные документы были разработаны и отредактированы с учетом европейских требований по отбору доноров, сбору и контролю донорской плазмы и крови (Директива 2004/33/ЕС от 22.03.2004 г., Руководство по заготовке, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Рекомендация № R (95) 15 [7, 9]).

Станции переливания крови при заготовке и сборе данного сырья руководствуются также рядом методических рекомендаций, регламентирующих отдельные этапы данных процедур. Однако в Европе контроль качества данного препарата проводится строго в соответствии с монографиями ЕФ. Такой подход исключает попадание в сырье для производства готового препарата некачественных единиц плазмы.

Материалы и методы

Данная аналитическая работа была проведена на основании нормативно-правовой документации, регуливающей заготовку и контроль качества плазмы крови человека для фракционирования в Европе и в Украине.

Результаты исследований и их обсуждение

При проведении сравнительного анализа документации, регламентирующей контроль качества плазмы крови в Украине, и монографии ЕФ «Плазма человека для фракционирования» [1, 8] (табл.), нами были получены приведенные ниже результаты.

Определение. В приказе МЗ № 211 отсутствует термин «плазма для фракционирования» и приведено следующее ее определение: плазма, отделенная от клеточной части цельной крови, используется с лечебной целью или как сырье для дальнейшего производства компонентов и препаратов крови [3]. В монографии ЕФ дано более четкое определение — «плазма человека для фракционирования» [1, 8] (табл.).

Далее в монографии ЕФ следует раздел «Доноры» [1, 8] (табл.). В свою очередь, ЗУ № 239/95-ВР четко определяет процедуру донорства в Украине, права и обязанности доноров и соответствующих государственных органов [2]. Приказ МЗ № 211 разработан согласно Директиве 2004/33/ЕС [3, 7]. Таким образом, требования к донорам в Украине гармонизированы с европейскими. Однако, в разделе «Доноры» ЕФ ссылается также и на «Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Рекомендации № R (95) 15» [8, 9]. Данный документ объединяет все европейские нормативные документы, регламентирующие донорство, оборот донорских компонентов крови и их производных.

В разделе монографии ЕФ «Иммунизация доноров» дается ссылка на Технический доклад ВОЗ № 840, 1994 г. и его последующие пересмотры [1, 8, 10] (табл.). Согласно этому документу, доноры должны быть иммунизированы естественным или искусственным путем к естественным инфекциям. Анализ украинской нормативной базы показал, что такие требования к нашим донорам не предъявляются, исходя из имеющихся документов.

В разделе «Записи» монографии ЕФ говорится о необходимости конфиденциальности учета данных о донорах и надлежащем сборе информации о каждой донации [1, 8] (табл.). В украинской нормативной базе больший акцент сделан на права и обязанности разных категорий доноров, однако в приказе МЗ № 211, раздел I «Общие положения», также указано, что согласно европейским нормам и правилам конфиденциальность должна быть максимально соблюдена [3].

В разделе монографии ЕФ «Лабораторные исследования» указано, что каждая донация должна быть исследована на наличие антител к вирусу иммунодефицита

Таблица

**Сравнительные характеристики плазмы крови человека для фракционирования
в соответствии с ЕФ и украинским законодательством**

Показатель	ЕФ	Украинское законодательство
Определение	Плазма человека для фракционирования — это жидкая часть крови человека, которая остается после выделения клеточных элементов из крови, собранная в емкость, содержащую антикоагулянт, или разделения путем непрерывной фильтрации, или центрифугирования при аферезе; она предназначена для производства лекарственных средств, получаемых из плазмы.	Плазма, отделенная от клеточной части цельной крови, используется с лечебной целью или как сырье для дальнейшего производства компонентов и препаратов крови [3].
Доноры	Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Рекомендация № R (95) 15; Директива 2004/33/ЕС [7, 9].	Порядок контроля по обеспечению показателей безопасности и качества донорской крови и ее компонентов, утвержденный приказом МЗ № 211, разработан на основе Директивы 2004/33/ЕС [3, 7].
Иммунизация доноров	Доноры должны быть иммунизированы в соответствии с рекомендациями ВОЗ [10].	—
Записи	Записи о донорстве и донациях крови должны храниться так, чтобы сохранить конфиденциальность. Должны быть отслежены также результаты соответствующих процедур приемлемости и лабораторных испытаний.	Регистрация доноров ведется согласно ЗУ № 239/95-ВР [2].
Лабораторные исследования	Антитела к ВИЧ-1 Антитела к ВИЧ-2 HBsAg Антитела к вирусу гепатита С.	Группа крови и резус-принадлежность Rh-типирование Антиэритроцитарные тела Маркеры ВИЧ-1/2 Маркеры гепатита С Маркеры гепатита В Маркеры сифилиса Активность аланинаминотрансферазы Общеклинический анализ крови Количество тромбоцитов и ретикулоцитов Содержание общего белка в сыворотке крови Белковые фракции в сыворотке крови [4].
Индивидуальные единицы плазмы	Плазма не должна содержать клеточных элементов. Вне зависимости от способа получения плазмы она не должна содержать микроорганизмы. В плазму не должны добавляться антибактериальные и антигрибковые агенты. Контейнер для сбора плазмы должен соответствовать требованиям 3.2.1 или 3.2.3. Плазма должна быть заморожена в течение 24 ч после отбора и храниться при температуре не выше -25°C .	Свежезамороженная плазма не должна содержать нестандартные клинически значимые антитела.
Общий белок	Не менее 50 г/л.	Не менее 50 г/л.
Фактор свертываемости крови VIII	Активность не менее 0,7 МЕ/мл.	В среднем (после замораживания и размораживания): 70 % и более от дозы свежезамороженной плазмы.

Показатель	ЕФ	Украинское законодательство
Хранение и транспортирование	Замороженную плазму хранят и транспортируют при температуре не выше -20°C . Срок хранения, в течение которого температура превышала -20°C , не должен быть более 72 ч. Температура не должна превышать -15°C более одного раза. Температура ни разу не должна превышать -5°C .	В жидком состоянии, при температуре от $+2$ до $+6^{\circ}\text{C}$ не более 3 сут. До 36 мес в зависимости от процесса приготовления и хранения.
Пулы плазмы	Первый полученный пул плазмы должен проверяться на HBsAg и антитела к ВИЧ. Должны выдерживать требования относительно содержания антител к вирусам. Должны выдерживать испытание на РНК вируса гепатита С.	—
Свойства	Перед замораживанием — жидкость от прозрачной до слегка мутной, без видимых признаков гемолиза; от светло-желтого до зеленого цвета.	—

человека (ВИЧ) 1/2, гепатита В и С [1, 8] (табл.). Что касается украинской нормативной базы, то в приказе МЗ № 385 говорится о необходимости проверки крови каждого донора не только на наличие вирусных агентов, но и других показателей [4] (табл.). В то же время, все эти указания имеются в «Руководстве по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Рекомендация № R (95) 15», на которые имеется ссылка в монографии ЕФ в разделе «Доноры». Более того, данным документом предусмотрен скрининг каждой донации на значительно большее число вирусных агентов, широко распространенных также среди населения Украины [8, 9].

В разделе «Индивидуальные единицы плазмы» монографии ЕФ описаны особенности получения, контроля и хранения отдельных единиц плазмы крови [8]. Действующая в Украине нормативная документация не содержит четких указаний относительно индивидуальных единиц плазмы. Таким образом, в монографии ЕФ имеются четкие и жесткие предписания придерживаться определенных требований при заготовке и сборе индивидуальных единиц плазмы.

Далее монография ЕФ регламентирует содержание общего белка (не менее 50 г/л) и фактора VIII (не менее 0,7 МЕ/мл) (табл.). Украинское законодательство (приказ МЗ № 211) также предусматривает контроль качества плазмы крови по этим показателям и устанавливает те же нормы. Кроме того, в данном приказе указано остаточное содержание клеток: эритроцитов — менее $6,0 \times 10^9$ /л;

лейкоцитов — менее $0,1 \times 10^9$ /л и тромбоцитов — менее $50,0 \times 10^9$ /л. В монографии ЕФ таких указаний напрямую нет, но в «Руководстве по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Рекомендация № R (95) 15» такие ограничения установлены в тех же пределах [1, 3, 8, 9].

Условия хранения, регламентируемые украинским законодательством, совпадают с европейскими требованиями (не выше -20°C). Однако требования, предусмотренные монографией ЕФ, прописаны более подробно и учитывают различные варианты изменений температурного режима. Подобная детализация в отечественной нормативной базе отсутствует [1, 8] (табл.).

В монографии ЕФ присутствует раздел «Пулы плазмы», в котором изложены требования к ее качеству [1, 8] (табл.). Украинская нормативная база не содержит аналогичных требований, что является очень серьезным упущением.

Также в европейском документе есть раздел «Описание», в котором приведены внешние характеристики продукта: прозрачность и цветность. Подобного описания мы не нашли в отечественной документации, хотя визуальная оценка препарата не менее важна, чем другие методы контроля [1, 8] (табл.).

Таким образом, сравнительный анализ отечественных и европейских требований к качеству плазмы для фракционирования показал, что в Украине идет процесс гармонизации нормативно-регуляторной базы по препаратам крови со стандартами, принятыми в странах ЕС.

Отечественное законодательство по сбору и заготовке донорской крови и плазмы, контролю их качества разрабатывается с учетом европейских требований. Однако требования по контролю плазмы для фракционирования в настоящее время в Украине ниже приведенных в монографии ЕФ «Плазма человека для фракционирования». Это дает основания ввести в ГФУ 2-го издания монографию «Плазма человека для фракционирования», основанную на требованиях монографий ЕФ. При этом важным остается вопрос надлежащей материально-технической оснащенности отечественных станций переливания крови — основных производителей плазмы в нашей стране. Однако, как показывает опыт введения в действие ГФУ, использование современных методов анализа способствует повышению профессиональных навыков персонала, модернизации материально-технической базы производителей лекарственных средств, что, в конечном итоге, обеспечивает производство качественных и безопасных отечественных препаратов.

Выводы

1. Сравнительный анализ украинской нормативной базы, регулирующей контроль качества плазмы человека для

фракционирования, и монографии ЕФ «Плазма человека для фракционирования» показал, что принципиальные требования уже введены в отечественное законодательство.

2. В то же время в монографии ЕФ присутствует ряд требований, которые либо отсутствуют в отечественной законодательной базе, либо их нормирование дано нечетко и регулируется на уровне рекомендаций. Это, прежде всего, четкие требования к донорам (их иммунизация, записи о донорах и донациях крови), индивидуальным единицам плазмы, пулам плазмы, свойствам препарата (прозрачность, цветность).

3. Разработка единого государственного стандарта в виде соответствующей монографии ГФУ, гармонизированной с ЕФ, является своевременной и актуальной. Введение в ГФУ данной монографии поддерживается также введением всех соответствующих статей по методам контроля.

4. Немаловажным аспектом вопроса является необходимость серьезного реформирования службы крови, улучшение материально-технической базы, позволяющей проведение всех испытаний по контролю качества плазмы человека в соответствии с европейскими стандартами.

Список литературы

1. Плазма людини для фракціонування : проект монографії / Державна Фармакопея України [Електронний ресурс] // офіційний сайт ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» — Харків, 2010–2014. — Режим доступу : http://www.sphu.org/index.php?option=com_content&view=article&id=465&Itemid=81&lang=uk — Назва з екрана.
2. Про донорство крові та її компонентів : Закон України від 23.06.1995 № 239/95-ВР [Електронний ресурс] / сайт «Законодавство України» ; офіційний веб-портал Верховної Ради України. — Київ, 1994–2014. — Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/239/95-вр> — Назва з екрана.
3. Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів : наказ МОЗ України від 09.03.2010 № 211 [Електронний ресурс] / сайт «Законодавство України» ; офіційний веб-портал Верховної Ради України. — Київ, 1994–2014. — Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0368-10> — Назва з екрана.
4. Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів : наказ МОЗ України від 01.08.2005 № 385 [Електронний ресурс] / Офіційний веб-сайт Міністерства охорони здоров'я України. — Київ. — Режим доступу : http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050801_385.html — Назва з екрана.
5. Сучасний стан якості та вірусної безпечності донорської плазми для фракціонування та її біопрепаратів / О. В. Куркіна, А. С. Тимченко, В. А. Самойленко [та ін.] // Клінічна медицина. — 2008. — Т. 13., № 1. — С. 41–45.
6. Устінов О. День донора: свято чи привід замислитися? / О. Устінов // Український медичний часопис. — 2012. — № 3. — С. 23–24.
7. Commission directive 2004/33/EC (22 March 2004) [Electronic resource] / Official Journal of the European Union. — 2004. — L91. — P. 25–39. — Mode of access : <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ:L:2004:091:SOM:EN:HTML> — Name from screen.
8. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. — Strasbourg, 2013 — 3638 p.
9. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components : Recommendation No. R (95) 15 [16th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) ; Council of Europe ; Committee of Ministers. — Strasbourg, 2010. — 409 p.
10. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (revised 1992) [Annex 2] / WHO Technical Report Series, No. 840 // WHO Expert Committee on Biological Standardization : forty-third report. — Geneva, 1994. — P. 34–99.

Резюме

Актуальные вопросы контроля качества плазмы крови человека для фракционирования в Украине*И. В. Волчик,*
*Т. М. Тихоненко,**Ю. М. Краснопольский,*
Н. И. Тихоненко

Во всем мире стандартизация сырья, производства, разработка стандартов качества и объективный, строгий контроль качества подобных препаратов являются стратегической государственной задачей. Одним из приоритетных направлений программы Министерства здравоохранения Украины «Здоровье-2020: украинское измерение» является реформирование службы крови в Украине и гармонизация нормативно-регуляторной базы со стандартами, основанными на передовом мировом опыте и принятыми в странах Европейского Союза. В статье приведен сравнительный анализ отечественной нормативно-технической базы по заготовке и контролю качества плазмы крови человека для фракционирования и требований соответствующей монографии Европейской Фармакопеи. В Европейской Фармакопее, в отличие от отечественного законодательства, приведены четкие требования к донорам (их иммунизация, записи о донорах и донациях крови), индивидуальным единицам плазмы, пулам плазмы, свойствам препарата (прозрачность, цветность). Проведенный анализ продемонстрировал ряд существенных недостатков в существующей украинской нормативной базе и доказывает необходимость введения указанной монографии в Государственную Фармакопею Украины.

Ключевые слова: Государственная Фармакопея Украины; Европейская Фармакопея; плазма человека для фракционирования.

Pressing questions of quality control of human plasma for fractionation in Ukraine*I. V. Volchik,*
*T. M. Tikhonenko,**Ju. M. Krasnopolskiy,*
N. I. Tikhonenko

Worldwide standardization of raw materials, production, development of quality standards and objective, strict quality control of these medications is a strategic task of the state. One of the priorities of the Ministry of Health of Ukraine program «Health 2020: Ukrainian Dimension» is the reform of the blood service in Ukraine and the harmonization of legislative and regulatory framework with standards based on global best practices and adopted in the European Union. The article contains comparative analysis of national regulatory framework as for purchase and quality control of human plasma for fractionation with requirements of the monograph of European Pharmacopoeia. The European Pharmacopoeia, unlike domestic law, are given clear requirements for donors (their immunization, records about donors and blood donations), individual units of plasma, pools of plasma, drug properties (transparency, color). The analysis shows a number of significant deficiencies in the existing regulatory framework and argues for the introduction of the monograph in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: State Pharmacopoeia of Ukraine; European Pharmacopoeia; human plasma for fractionation.

Summary

Актуальні питання контролю якості плазми крові людини для фракціонування в Україні*I. В. Волчик,*
*Т. М. Тихоненко,**Ю. М. Краснопольський,*
Н. І. Тихоненко

У всьому світі стандартизація сировини, виробництва, розробка стандартів якості та об'єктивний, суворий контроль якості таких препаратів є стратегічним державним завданням. Одним з пріоритетних напрямків програми Міністерства охорони здоров'я України «Здоров'я-2020: український вимір» є реформування служби крові в Україні та гармонізація нормативно-регуляторної бази зі стандартами, заснованими на передовому світовому досвіді та прийнятими в країнах Європейського Союзу. В статті наведений порівняльний аналіз вітчизняної нормативно-правової бази щодо заготівлі та контролю якості плазми крові людини для фракціонування та вимог відповідної монографії Європейської Фармакопеї. У Європейській Фармакопеї, на відміну від вітчизняного законодавства, наведені чіткі вимоги до донорів (їх імунізація, записи про донорів та донатії крові), індивідуальних одиниць плазми, пулів плазми, властивостей препарату (прозорість, кольоровість). Проведений аналіз продемонстрував ряд істотних недоліків в існуючій українській нормативній базі та доводить необхідність введення зазначеної монографії в Державну Фармакопею України.

Ключові слова: Державна Фармакопея України; Європейська Фармакопея; плазма людини для фракціонування.