



Фракционирование плазмы крови: мировые тенденции, рынок и ситуация в Украине

Фракционирование плазмы крови путем выделения с помощью физических и химических процессов содержащихся в ней ценных белков – одна из отраслей биофармацевтической промышленности. Технология фракционирования остается практически неизменной вот уже 70 лет, а большинство готовых продуктов на рынке существуют свыше 60 лет. На протяжении последних 20 лет темпы роста данного сектора в мире составляют 5 – 15 %, а основными его драйверами являются увеличение возраста населения в глобальных масштабах, спрос на иммуноглобулины, улучшение методов диагностики и, как следствие, увеличение количества пациентов с врожденным дефицитом фактора свертывания крови.

Плазма крови состоит из красной фазы и прозрачной плазмы. Красную фазу, около 40 % крови, отделяют в специальных центрифугах в донорских мешках. После экс-

тракции плазму подвергают шоковой заморозке и далее обрабатывают на фракционном оборудовании. Только около 5 % плазмы состоит из ценных компонентов, которые необходимо выделять с помощью фракционирования. Остаток составляют вода и электролиты.

Плазма донорской крови играет важную роль в поддержании гомеостаза организма человека: обеспечивает постоянство внутрисосудистого объема жидкости, транспорт различных веществ, поступающих в кровь, нейтрализует и выводит метаболиты, в связи с чем является сложной смесью белков. К идентифицированным относят 289 белков, а установленные лечебные свойства имеют 27. Среди них – такие уникальные по лечебной эффективности, как факторы свертывания, в том числе VIII и IX, иммуноглобулины, антитромбин III, фибриноген, протромбин и альбумин.

На сегодня разработка комплексных методов выделения и со-

здание производства препаратов на основе плазмы обусловлены медицинской и экономической целесообразностью.

История и конкурентная среда

В середине XX века по инициативе правительств стран Европы и США в целях удовлетворения потребности в лечении солдат, получивших ранения во время Второй мировой войны, были запущены программы по фракционированию плазмы крови. Технология, которая легла в основу фракционирования плазмы крови и впервые была описана Edwin J. Cohn в 1946 г., осталась практически неизменной. К середине 50-х годов количество государственных фракционаторов составляло 10, в 80-х – увеличилось до 95. В это время появились коммерческие структуры, которые начали осуществлять фракционирование плазмы крови. В 2013 г. в странах Европы и Северной Америки было расположено 77 %

предприятий, которые в сумме располагают 88 % мощностей по фракционированию крови во всем мире (Bertolini et al., 2013).

На этой стадии развития индустрии ключевую роль играли два фактора: доступность и стоимость сырья, а также операционные затраты. В 70-х годах прошлого столетия для обеспечения гарантированного наличия сырья и оптимизации управления затратами ведущие фракционаторы плазмы в Европе начали покупать предприятия своих конкурентов (и их центры по сбору плазмы) в США. Такая стратегия оправдала себя, поскольку в 90-х увеличение операционных затрат привело к закрытию небольших предприятий-фракционаторов, что обусловило дальнейшую консолидацию отрасли. С 1990 по 2007 г. количество предприятий сократилось с 69 до 31 и образовалась олигополия, состоящая из 5 компаний. В это время уменьшился спрос на препараты из плазмы крови и возросла конкуренция со стороны рекомбинантных препаратов, особенно фактора VIII, что привело к уходу из данного сектора крупных химических

и фармацевтических компаний – таких как Bayer. Это позволило предприятиям, специализирующимся на фракционировании плазмы крови (например, CSL), быстро консолидироваться, в том числе и за счет продажи неключевых активов. В это же время появился ряд новых игроков на рынке, в частности в Китае и на Ближнем Востоке.

Рынок

«Согласно прогнозу темпы роста глобального рынка фракционирования плазмы крови составят CAGR 6,6 %»

В 2024 г. глобальный рынок фракционирования плазмы крови достигнет USD 34,9 млрд по сравнению с USD 25,4 млрд в 2019 г. (среднегодовой темп роста – CAGR – составит 6,6 %) и USD 15,2 млрд в 2012 г. Среди основных драйверов роста – растущее использование иммуноглобулинов для различных терапевтических применений. Однако высокая стоимость продукции из компонентов плазмы, ограниченная реимбурсация и появление альтернативных рекомбинантных продуктов приведут к

ограничению темпов роста данного сектора уже в ближайшие 5 лет.

«В 2019 г. в разрезе рынка по видам продукции иммуноглобулин будет занимать наибольшую часть рынка фракционирования плазмы»

Сегмент иммуноглобулинов (IVIg) будет доминировать на рынке фракционирования плазмы в 2019 – 2024 гг. Иммуноглобулин – наиболее широко используемый во всем мире компонент плазмы крови. В частности он предназначен для лечения больных с дерматомиозитом, синдромом Гийена – Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, синдромом первичной недостаточности антител, рассеянным склерозом, бронхиальной астмой, диффузными заболеваниями соединительной ткани. Увеличение количества пациентов с перечисленными выше и другими заболеваниями станет основным драйвером роста рынка.

«В 2019 г. фактор VIII будет доминировать на рынке концентратов факторов коагуляции крови»



Рынок факторов коагуляции крови сегментируется на фактор VIII, фактор IX, фактор фон Виллебранда, концентрат протромбиновых факторов, фибриногены и фактор XIII. По оценкам аналитиков, в 2019 г. фактор VIII будет занимать лидирующие позиции на рынке концентратов факторов коагуляции крови за счет увеличения продолжительности жизни человека, увеличения количества пациентов с заболеваниями крови, предпочтения профилактического лечения у больных гемофилией и повышения качества диагностики у больных с диагнозом гемофилии. Помимо этого низкая доступность новых методов лечения гемофилии в развивающихся странах также способствует увеличению доли фактора VIII в этом сегменте рынка.

«Северная Америка будет доминировать на рынке фракционирования плазмы крови в ближайшие 5 лет (2019 – 2024 гг.)»

По прогнозам аналитиков, в ближайшие 5 лет население стран Северной Америки будет потреблять большую часть продукции, полученной в процессе фракционирования плазмы крови. Предпосылкой этого является возрастающее использование иммуноглобулинов для лечения неврологических и аутоиммунных заболеваний и профилактического лечения пациентов с установленным диагнозом. Развитию данного сегмента рынка способствует и увеличение количества пациентов с диагностированной гемофилией, что повлечет за собой рост потребления факторов коагуляции крови в США и Канаде.

Ключевые игроки рынка

Основными игроками глобального рынка фракционирования плазмы крови являются:

- CSL (Австралия), www.cslobehring.com
- Grifols (Испания), www.grifols.com
- Shire (Ирландия), входит в состав Takeda, www.shire.com

- Octapharma (Швейцария), www.octapharma.com
- Kedrion (Италия), www.kedrion.com
- BPL (Великобритания), www.bplgroup.com
- Sanquin (Нидерланды), www.sanquin.nl
- LFB (Франция), www.groupe-lfb.com
- Biotest (Германия), www.biotest.com
- Japan Blood Products Organization (Япония), www.jbpo.or.jp/english
- China Biologic Products (Китай), www.chinabiologic.com
- Green Cross Corporation (Южная Корея), www.globalgreencross.com
- Shanghai RAAS Blood Products (Китай), www.raas-corp.com

В 2007 г. в ТОП-5 ведущих игроков рынка входили CSL, Baxter, Talecris, Grifols и Octapharma, которые в сумме обладали 56 % мощностей для фракционирования плазмы крови (Bertolini et al., 2013). К 2014 г. ТОП-5 превратился в ТОП-4 после слияния компаний Grifols и Talecris в 2011 г., что привело к увеличению доли ТОП-4 на рынке до 72 % (Marketing Research Bureau, 2013, Research and Markets, 2014). В 2016 г. помимо ТОП-4 в число основных участников рынка вошли Kedrion (Италия), LFB (Франция), Biotest (Германия), Shanghai Raas (Китай) и BPL (Великобритания). Консолидация рынка продолжилась в 2016 г., когда компания по управлению активами Creat Group Corporation приобрела Shanghai Raas и BPL. Также в 2016 г. компания Shire приобрела Baxalta, специализирующееся на фракционировании плазмы крови бизнес-подразделение компании Baxter, за USD 32 млрд. В 2018 г. завершилась сделка по приобретению Biotest, и Creat Group стала шестым ТОП-игроком рынка, объединив компании Shanghai Raas, Biotest и BPL с общей стоимостью активов USD 16 млрд. В 2018 г. японская компания Takeda приобрела

Shire Pharmaceuticals и стала крупнейшим игроком азиатского рынка в данном секторе. В 2018 г. в ТОП-4 игроков рынка входили CSL Behring, Grifols, Takeda (Shire) и Octapharma, которым принадлежит 60 – 65 % доли глобального рынка продукции медицинского назначения, полученной в результате фракционирования плазмы крови (Markets and Markets, 2018).*

Анализ рынка

Анализ пяти сил Портера свидетельствует о низком уровне угрозы со стороны новых игроков вследствие высоких начальных инвестиций, больших операционных затрат и необходимости наличия специализированных навыков. Рыночная власть поставщиков является высокой из-за ограниченного количества центров для сбора крови, что в свою очередь приводит к большой вертикальной интеграции. Рыночная власть потребителей умеренная и может быть усилена необходимостью участия в тендерных процессах для выхода на новые рынки. Конкуренция в секторе умеренная, что приводит к существованию ограниченного количества доминирующих игроков. Стоимость сырья, использование производственных мощностей и доступ на новые рынки – ключевые факторы успеха. Угроза появления продуктов-заменителей в форме рекомбинантных белков, оказывающих терапевтическое воздействие, существует постоянно. Сокращение объема рынка в середине 90-х годов произошло вследствие увеличения количества используемого рекомбинантного фактора VIII, доля которого на рынке продолжает увеличиваться.

Тенденции развития рынка

До недавнего времени индустрия фракционирования плазмы крови была сконцентрирована в Европе и Северной Америке. Однако стремительное экономическое развитие азиатских стран привело к увеличению использования препаратов, полученных на осно-

*Список использованной литературы можно получить по запросу в редакции журнала

ве фракционирования плазмы крови, для оказания неотложной помощи и лечения редко встречающихся заболеваний. Учитывая численность населения в регионе и снижение ограничений на импорт, азиатский регион станет следующим географическим драйвером роста рынка препаратов, полученных путем фракционирования плазмы крови.

Процесс производства также усовершенствуется для удовлетворения объемов постоянно растущего рынка. Непрерывное производство (например, уже внедренное компанией CSL) позволяет оптимизировать производительность и использовать производственные мощности в режиме 24 / 7 – аналогичный опыт уже имеется на предприятиях биотехнологической промышленности.

Компания CSL в партнерстве с GE Healthcare проводит исследования альтернативных методов осаждения с использованием полиакриловой кислоты (PAA) вместо этанола. Замена этанола в процессе фракционирования позволит сделать его более безопасным и сэкономить средства на стоимости сырья. Другими инновациями в процессе производства являются использование аффинной хроматографии, адсорбционной хроматографии в расширенном слое, другие формы фракционирования белков, а также применение одно-разовых технологий в развивающихся странах.

Риск вирусной контаминации остается самой большой угрозой здоровью пациентов при использовании препаратов, полученных из плазмы крови. В дополнение к трем базовым технологиям безопасности ключевыми достижениями за последние годы стали использование обработки каприловой кислотой и широкое применение нанофильтрации. Стандартом безопасности продукции, полученной путем фракционирования плазмы крови, стало использование двух-трех методов инактивации вирусов со статистически не-

зависимыми результатами. Поскольку в обозримом будущем трудно ожидать появления новых методов удаления вирусов, фокус инноваций в области повышения безопасности продукции следует направить на ускорение процессов нанофильтрации, которые в настоящее время являются «узким местом» производительности фракционаторов.

Несмотря на продолжающееся увеличение спроса на рекомбинантные препараты-заместители, препараты на основе плазмы крови имеют ряд преимуществ, обеспечивающих им устойчивую долю рынка. У препаратов на основе плазмы крови человека ниже риск развития побочных эффектов, включая образование ингибиторов (нейтрализация антител) и других иммунных ответов, а также воспаления. В развивающихся странах рекомбинантные факторы коагуляции в значительной степени заменили продукты на основе плазмы крови.

Процесс и технология

Процесс фракционирования основан на разной растворимости белков плазмы крови в зависимости от различных химических и физических параметров, таких как концентрация этанола, температура, pH, ионная сила. Чтобы достичь однородности в партиях плазмы крови, получаемой от тысяч доноров, и снизить риск передачи вируса до окончательной расфасовки, продукты плазмы всегда подвергаются нескольким стадиям термической и химической инактивации вирусов в зависимости от конечного продукта, таким как:

- Пастеризация
- Прогрев лиофилизированных продуктов
- Обработка сольвент-детергентом
- Нанофильтрация
- Инкубация при низком pH
- Хроматография

В последствии друг за другом могут следовать различные этапы разделения:

- Криосаждение
- Ионообменная хроматография
- Аффинная хроматография
- Осаждение спиртом
- Осаждение ПЭГ
- Центрифугирование
- Ультрафильтрация / дефильтрация
- Прессфильтрация

Современные фракционирующие предприятия – габаритные и сложные. На их мощностях можно фракционировать миллионы литров плазмы для производства различных терапевтических продуктов.

Плазму необходимо эффективно использовать, производя как можно больше продуктов из каждого собранного литра. Очень важны условия, при которых происходят все этапы процесса фракционирования плазмы, в частности, температура добавления буфера в резервуары для осаждения, уровень pH суспензии перед каждой фильтрацией или центрифугированием.

Автоматическая или полуавтоматическая система управления обеспечивает контроль каждой стадии процесса; позволяет оператору контролировать и фиксировать все параметры процесса, как критические, так и некритические.

Переработка крови на различные компоненты должна соответствовать строжайшим требованиям для обеспечения клинического качества. В связи с естественной изменчивостью исходного материала и необходимостью получить качественный продукт к системам, используемым для производства препаратов крови, и к продуктам переработки плазмы крови предъявляются строжайшие требования. Основопологающими являются щадящие условия переработки и высокое качество оборудования для фракционирования, концентрирования, предварительной и последующей инактивации вирусов, очищения и буферного производства, хранения и распределения.



Перспективы фракционирования плазмы крови в Украине

«В 2019 г. в Украине заработает завод-фракционатор, который не просто будет производить препараты из донорской плазмы и обеспечит безопасными и качественными лекарствами десятки тысяч украинцев, но и выведет страну в новый почетный ТОП лидеров, – считает Константин Ефименко, президент группы компаний Biorpharma. – На новом заводе по производству препаратов из донорской плазмы завершаются пусконаладочные работы. Уже осенью этого года начнется полноценное производство. Около 80 км труб объединяет сверхсовременное оборудование от лучших мировых "игроков" биофармацевтики. Лидеры отрасли в США, Австрии, Нидерландах и Германии работают на таком же оборудовании. Лучше пока не изобрел никто, – продолжает Константин Ефименко. – Завод-фракционатор имеет три линии производства и будет выпускать альбумины, иммуноглобулины и фактор VIII свертывания крови, которые используют для спасения жизни при значительных кровопотерях и для коррекции врожденных патологий».

Отметим, что подобные технологии переработки плазмы крови имеют не более 20 стран в мире, и украинская компания Biorpharma является единственной в Восточной Европе. Столь впечатляющие объемы производства позволяют на 100 % обеспечить население Украины такими высококачественными доступными препаратами плазмы крови, как иммуноглобулин, альбумин и фактор VIII. Их производство будет осуществляться с использованием собственных технологических подходов, разработанных Центром научных исследований и разработок компании Biorpharma.

Именно Biorpharma в 2005 г. впервые в странах СНГ и Восточной Европы внедрила передовую технологию инактивации вирусов (в том числе вирусов гепатита С, В, ВИЧ) в процесс производства.

Мощность переработки первой очереди завода-фракционатора – 250 тыс. л донорской плазмы крови в год. Инвестиции в данный проект составили USD 75 млн. Технологическая схема построена таким образом, что существующие мощности путем ввода дополнительных участков можно довести до переработки 1 млн л плазмы в год. Компания не покупает новую технологию, она переносит ее на современную площадку, что позволит в несколько раз нарастить объемы производства и гарантированно обеспечивать Украину, а также экспортировать продукты переработки с высокой добавленной стоимостью.

«Сегодня мы перерабатываем до 150 т плазмы в год. Но это предел на имеющихся мощностях, – рассказал Константин Ефименко. – Благодаря первой очереди нового завода мы сможем перерабатывать 250 т. Вторая очередь добавит еще 250 т. Итого в сумме получится 500 т. Этого хватит, чтобы удовлетворить потребность в иммуноглобулине в Украине, а также в Беларуси, Казахстане, Армении, Грузии, Узбекистане, Таджикистане и т. д. И этого будет достаточно, чтобы экспортировать продукцию в Индию, на рынки стран Африки, Среднего Востока и Латинской Америки. В планах – открытие третьей очереди на этом же заводе. Тогда мы сможем перерабатывать до 1 млн л. Сходные успешные проекты в мире имеют около 70 заводов. Ближайший на запад – завод в Австрии; на юг – небольшое лабораторное производство в ЮАР; на восток – небольшой завод-фракционатор в Индии; на север от Украины до Северного Ледовитого океана таких заводов нет вообще. И это не популистские лозунги. Я уверен, что Украина может быть успешной только через сильную и успешную экономику».

Препараты из донорской плазмы крови человека, по его словам, являются жизненно необходимым активом для любого государства. Следует отметить, что именно пре-



Сергей Ковальчук и Владислав Линник, Biopharma





параты, которые проходят на заводе высокотехнологичную химическую и термическую инактивацию вирусов, полностью безопасны для пациентов.

Ставка на свое производство

Віорфарма – единственная биофармацевтическая компания в Украине, которая занимается разработкой и производством оригинальных высокотехнологичных препаратов из плазмы крови человека, а также рекомбинантных препаратов.

В 2018 г. Віорфарма переработала 150 т плазмы. Часть из них (около 40 тонн) поступила из Сумского областного центра службы крови, который на 75 % принадлежит компании (25 % – у Сумского областного совета). Еще около 20 т компания приобрела у других центров службы крови. Остальные 90 тонн Віорфарма закупила за рубежом – в частности в Польше, Словакии, Литве и Беларуси.

Важно отметить, что на государственных тендерах, которые проводят ПРООН и другие организации, закупок препаратов плазмы практически нет. То есть государство никогда не закупало альбумин, и никакого госзаказа или госразмещения для Віорфарма не было. При этом в компании всегда есть резерв препаратов для внутреннего рынка. Цена украинских препаратов примерно в три раза ниже, чем импортных.

Активность компании Віорфарма на рынке трудно не заметить, и о монополизации производства препаратов крови тоже говорят, как и о необходимости вернуть их выпуск на станции переливания, профинансировав в нужном объеме. В самой компании настаивают, что у каждого производимого ими препарата в Украине зарегистрировано несколько аналогов, которые доступны у дистрибьюторов.

«Ни одна станция переливания крови не может производить препараты, потому что для этого необходимо дорогое и сложное биотехнологическое оборудование. В свое мы вкладываем USD 75 млн,

– говорит Константин Ефименко.
 – Во всем мире производством препаратов из плазмы крови занимаются заводы-фракционаторы. Да, они могут работать на условиях контрактного фракционирования – страна передает им плазму, а взамен получает препараты. Но ни один фракционатор сейчас не возьмет украинскую плазму на переработку, поскольку у нас не проводят необходимые анализы».

Производство Biopharma соответствует мировым стандартам. На заводе установлены и прошли испытания линии фракционирования, очистки альбумина, иммуноглобулина, фактора VIII, СIP-станции и модули контроля температуры производства итальянской компании Olsa, сепараторы – немецкой компании GEA Westfalia, хроматографический комплекс GE Healthcare, ультрафильтрационные установки Pall, системы получения воды очищенной компании Stilmas, две линии розлива препаратов во флаконы – компании Steriline, лиофилизатор – компании IMA Active и много другого высокотехнологичного оборудования. Очистка от вирусов и их инактивация проводятся сольвент-детергентным методом, для осаждения используется этиленгликоль.

В настоящее время на заводе уже запущены склады сырья и готовой продукции, протестированы системы подачи воды, охлажденной воды, воды для инъекций, пара, диэтиленгликоля, сжатого воздуха, очищенного воздуха, нейтрализации стоков. Проведены испытания обвязок реакторов, наполнения контуров и «рубашек», запущены линии розлива, термостаты и лиофильная сушка, а также завершается подготовка к запуску основной технологии.

Запуск предприятия превратит Украину в лидера производства препаратов из компонентов донорской крови в странах Восточной Европы, Ближнего Востока, Центральной и Южной Азии. Однако выгоду от нового завода получают именно украинцы.





Константин Ефименко, Biopharma



Экскурсия на завод-фракционатор компании Biopharma в г. Белая Церковь 24 мая 2019 г.

«Нашим главным приоритетом всегда был и остается украинский рынок. На заводе-фракционаторе установлено лучшее оборудование от мировых производителей. Это позволит обеспечить украинцев качественной продукцией по цене в 3 – 4 раза ниже зарубежных аналогов», – отметил г-н Ефименко.

«У нас есть четкая цель и план стать мировым лидером по поставкам на рынок, а также амбиция войти в семерку самых больших мировых производителей плазмы крови», – поделился планами Константин Ефименко.

Фармацевтическая компания Biopharma входит в десятку крупнейших украинских производителей лекарственных препаратов. Компания производит более 130 препаратов 11 фармакологических групп (из них – более 10 препаратов из плазмы донорской крови), препараты, полученные по технологии рекомбинантных ДНК, и пробиотики. На стадии разработки находятся около 30 новых лекарственных средств, среди которых – пегилированные формы интерферона, моноклональные антитела, противовоспалительные средства, препараты для использования в дерматоло-

гии и средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат.

С момента основания в 1896 г. компания прошла путь от Киевского бактериологического института до одного из передовых предприятий Украины по разработке и производству инновационных иммунологических препаратов, что стало стратегическим направлением в развитии предприятия. В 2015 г. компания инвестировала USD 3,5 млн в реконструкцию Сумского областного центра службы крови, который в настоящее время обеспечивает заготовку 98,2 % донорской крови и ее компонентов в области.

В группу компаний Biopharma входят ООО «Биофарма инвест», ООО «Биофарма плазма инвест», ООО «Биофарма плазма», ООО «ФЗ «Биофарма».

16 июня 2015 г. состоялось торжественное открытие нового биофармацевтического научно-производственного комплекса компании Biopharma, расположенного в г. Белая Церковь Киевской области, и был торжественно заложен первый камень в основание завода по переработке донорской крови (репортаж о мероприятии был опубликован в № 4 (51), 2015 журнала «Фармацевтическая отрасль»). ■