



BIOFARMA

ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА».

**Вимоги до плазми для
фракціонування**

(22 лютого 2017 р., м.Суми)



BIOFARMA

Підприємство ТОВ “БІОФАРМА ПЛАЗМА ” розпочало свою діяльність з 1896 року.

Його перша назва - “Бактеріологічний інститут”.

Завдання – виготовлення та дослідження лікарських та профілактичних бактеріологічних засобів

Сьогодні ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА» - провідний виробник лікарських засобів з плазми:

- Альбумін-Біофарма, розчин для інфузій 10% та 20%;
- Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення (БІОВЕН, розчин для інфузій 10% та БІОВЕН МОНО® (розчин для інфузій 5%);
- ІМУНОГЛОБУЛІН ЛЮДИНИ НОРМАЛЬНИЙ – БІОФАРМА, розчин для ін'єкцій 10% (для внутрішньом'язового введення);
- Імуноглобулін антирезус Rh₀ (D) людини, Immunoglobulinum antirhesus Rh₀ (D) humanum (Anti-D (rh) immunoglobulin), розчин для ін'єкцій;



BIOFARMA

- **ІМУНОГЛОБУЛІН АНТИСТАФІЛОКОКОВИЙ ЛЮДИНИ, Immunoglobulin antistaphylococcus humanum, розчин для ін'єкцій;**
- **ІМУНОГЛОБУЛІН АНТИЦИТОМЕГАЛОВІРУСНИЙ ЛЮДИНИ, Immunoglobulin anticytomegalovirusum humanum, розчин для ін'єкцій;**
- **БіоКлот А[®] (комплекс антигемофільного фактора VIII і фактора Віллебранда), 500 МО, 1000 МО;**
- **Біоцерулін[®] , розчин для ін'єкцій по 100 мг/дозу в ампулах № 5;**
- **ГУБКА ГЕМОСТАТИЧНА[®], суха речовина по 0,8 г у флакон;**
- **Плазмол, розчин для ін'єкцій.**



BIOFARMA

Географія присутності



**Продукція експортується в країни СНГ (крім РФ),
В'єтнам, Монголію**



BIOFARMA



Lot Number:
Product:
Company:
Expiry Date:

Lot Number: **101**
Product: **Bic**
Company: **LL**
Expiry Date: **30.**

Testing was performed in
Release of European Dir
European Pharmacopoeia

Test	P
Appearance	Ph.
Molecular size distribution	Ph.
Total Protein	7/3-
Prekallikrein activator	Ph.

Test	Test Procedure
Solubility and appearance	7/3-S-00
Osmolality	7/3-A-01
Factor VIII Potency	7/3-A-01

Lab. Reg. No.: **296**
Product: **BIC**
Company: **LL**
Specification: **5**

Testing was performed in
Immunoglobulin of El
Immunoglobulin for I

Test	Test Procedure
Appearance	Ph. Ei
Protein content (280 nm)	3/1-A-
Protein composition (SPE)	3/1-A-
Distribution of molecular size (HPLC)	3/1-A-
Anti-D antibodies	Ph. Ei

Lab. Reg. No.: **137/17**
Product: **Plasma Pool**
Plasma Pool Number: **PLASMA MANUFACTURING LOAD NO. 130**
Manufacturer of Plasma Pool: **LLC BIOFARMA PLASMA**

Plasma pool testing is performed using documented procedures that form part of a quality system. Plasma pool testing is based on the relevant monograph of the European Pharmacopoeia. Assays are performed in the "Testing Laboratory for IVD" recognized by ZLG according to ISO/IEC 17025.

Marker	Test procedure	Analytical Sensitivity	Requirement	Result	Assessment Pass/Fail
HBsAg	Chemiluminescence Immunoassay	Ad 0.009 PEI-U/ml Ay 0.018 PEI-U/ml	neg.	not detected	PASS
Antibodies to HIV 1+2	Chemiluminescence Immunoassay	Dilution 1:1,000,000	neg.	not detected	PASS
HCV-RNA	RT-PCR	Detection limit < 100 IU/ml	neg.	not detected	PASS



The constituent plasma pools
reported separately

Report authorised by:

Report authorised by:

This batch has been
assurance system. D
molecular size have I
manufacture of this b
Report authorised t



Report authorised by:

G. Praefcke
Dr. G. Praefcke
Section Batch Release Blood Products
Head of Section
Phone: +49 6103 77-2720
Fax: +49 6103 77-1250
e-mail: praege@pei.de



Date: **26.01.2017**

ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА» сертифіковано на відповідність вимогам GMP



УКРАЇНА
UKRAINE

СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ УМОВ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ВИМОГАМ НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE

Сертифікат

Certificate 037/2016/SAUMP/GMP

Частина 1

Державна служба України з лікарських засобів (Держліслужба України) засвічує:
Найменування виробника, місцезнаходження:
ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА"
Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37
Найменування виробничої(их) дільниці(ць):
ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА"
місце провадження діяльності:
Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 9;
Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37

Ліцензія на виробництво лікарських засобів в Україні від 18.12.2015

Місце виробництва систематично проходить інспектування з встановленою періодичністю на відповідність вимогам GMP згідно з встановленим порядком.

За результатами інспектування цього виробника, останнє з яких було проведене

18.04.2016 - 20.04.2016,

встановлено, що він відповідає вимогам належної виробничої практики, зазначеним в

Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 "Лікарські засоби. Належна виробнича практика",
(нормативний акт)

Строк дії до:
Valid till: 20.04.2019

Part 1

State Administration of Ukraine on Medicinal Products (SAUMP) confirms the following:
Manufacturer's name, registered place of business:
BIOFARMA PLASMA Limited Liability Company
37 Kyivska St., Bila Tserkva, Kyiv region, 09100, Ukraine
Name(s) of manufacturing site(s):
BIOFARMA PLASMA Limited Liability Company
Manufacturing site address:
9 M. Amosova St., Kyiv, 03680, Ukraine;
37 Kyivska St., Bila Tserkva, Kyiv region, 09100, Ukraine

Manufacturing authorization for medicinal products in Ukraine from 18.12.2015

Facilities of above mentioned manufacturer are subject to GMP inspections at suitable intervals in accordance with the National certification procedure.

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on

18.04.2016 - 20.04.2016,

it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in the

Guide 42-4.0:2015 "Medicinal products. Good manufacturing practice",
(name of regulation document)

Заступник Голови комісії з реорганізації
Державної служби України з лікарських засобів

Л.В. Стороженко

Л.В. Стороженко /Date/



Deputy Head of Commission on reorganization of the State Administration of Ukraine on Medicinal Products
L. Storozhenko

підпис відповідальної особи
Державна служба України з лікарських засобів
Місцезнаходження: проспект Перемоги, 120, м. Київ-115, Україна, 03115

Тел.: +38(044) 450-12-66
Факс: +38(044) 450-12-66
Електронна адреса: diklz@diklz.gov.ua
www.diklz.gov.ua

Signature of the Executive officer (see left)
State Administration of Ukraine on Medicinal Products
Address: 120, Peremogy avenue, Kyiv-115, Ukraine, 03115
Phone: +38(044) 450-12-66
Fax: +38(044) 450-12-66
e-mail: diklz@diklz.gov.ua
www.diklz.gov.ua

This English translation is for reference only and is not part of the official certificate

Сторінка/Страница/1/2
Page/Pages

що відповідають вимогам належної практики при виробництві і контролі якості Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S), директивам ЄС та рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я відносно продукції, що призначена для торгівлі та дистрибуції в країні походження або для експорту.

Цей сертифікат відображає стан виробничої дільниці на момент інспектування, зазначеного вище, і не може використовуватися для підтвердження відповідності, якщо з моменту проведення цього інспектування пройшло більше ніж 3 роки.

Цей сертифікат включає частини 1, 2 та додаток. Чинність цього сертифіката може бути підтверджена органом, що його видав.

which is harmonized with the requirements of Good practices in the manufacture and quality control of the Pharmaceutical Inspection Convention/Co-operation Scheme (PIC/S), EU Directives, and World Health Organization recommendations in respect of products to be sold or distributed within the country of origin or to be exported.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection.

This certificate includes the Parts 1, 2 and Annex. The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.

Частина 2

Лікарські засоби для людини
1. ВИРОБНИЧІ ОПЕРАЦІЇ - ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

1.1. Стерильні продукти

1.1.1. Асептично виготовлені (виробничі операції для наступних лікарських форм)

1.1.1.1. Рідини в упаковках великого об'єму

1.1.1.2. Ліофілізати

1.1.1.4. Рідини в упаковках малого об'єму

1.3. Біологічні лікарські засоби

1.3.1. Біологічні лікарські засоби

1.3.1.1. Препарати крові

1.3.1.6. Препарати, екстраговані з тканини людини або тварин

Part 2

Human Medicinal Products

1. MANUFACTURING OPERATIONS - MEDICINAL PRODUCTS

1.1. Sterile products

1.1.1. Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)

1.1.1.1. Large volume liquids

1.1.1.2. Lyophilisates

1.1.1.4. Small volume liquids

1.3. Biological medicinal products

1.3.1. Biological medicinal products

1.3.1.1. Blood products

1.3.1.6. Human or animal extracted products

Заступник Голови комісії з реорганізації
Державної служби України з лікарських засобів

Л.В. Стороженко

Л.В. Стороженко /Date/



Deputy Head of Commission on reorganization of the State Administration of Ukraine on Medicinal Products
L. Storozhenko

підпис відповідальної особи
Державна служба України з лікарських засобів
Місцезнаходження: проспект Перемоги, 120, м. Київ-115, Україна, 03115

Тел.: +38(044) 450-12-66
Факс: +38(044) 450-12-66
Електронна адреса: diklz@diklz.gov.ua
www.diklz.gov.ua

Signature of the Executive officer (see left)
State Administration of Ukraine on Medicinal Products
Address: 120, Peremogy avenue, Kyiv-115, Ukraine, 03115
Phone: +38(044) 450-12-66
Fax: +38(044) 450-12-66
e-mail: diklz@diklz.gov.ua
www.diklz.gov.ua

This English translation is for reference only and is not part of the official certificate

Сторінка/Страница/2/2
Page/Pages

BIOFARMA

ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА» сертифіковано на відповідність вимогам міжнародного стандарту ISO 9001



BIOFARMA

СПЕЦИФІКАЦІЯ вхідного контролю Плазма людини для фракціонування

ЗАТВЕРДЖУЮ
Уповноважена особа з якості
ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА»
Куркіна О.В.
« 02 » 20 15 р.

СПЕЦИФІКАЦІЯ Сп. 5.14-01-20
ВХІДНОГО КОНТРОЛЮ
ПЛАЗМА ЛЮДИНИ ДЛЯ ФРАКЦІОНУВАННЯ
HUMAN PLASMA FOR FRACTIONATION

Дана редакція специфікації «Плазма людини для фракціонування» є першою.
Дата введення специфікації у дію « 02 » 19 20 15 р.
Термін дії до « 02 » 19 20 15 р.

№ з/п	Дата перегляду	Посада	П.І.Б.	Підпис	№ зміни/редакції (за необхідності)
1	« 02 » 17 2016 р.	начальник ВЗЗ	Федина С.Ю.	<i>[Signature]</i>	
« »	2017 р.				
« »	2018 р.				

Розробка, перегляд і внесення змін відбувається відповідно до вимог ДП 5.6-01 «Документація. Управління документацією».
Контрольний примірник знаходиться у відділі забезпечення якості.

Статус	Посада	Підпис	П.І.Б.	Дата
Розроблено:	Інженер з якості відділу контролю якості	<i>[Signature]</i>	Телешун О.П.	16.10.2015
Погоджено:	Керівник ДНДР ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА»	<i>[Signature]</i>	Цибчук І.А.	18.10.2015
	Начальник служби логістики	<i>[Signature]</i>	Назаренко О.М.	28.10.2015
	Начальник відділу контролю якості	<i>[Signature]</i>	Мельниченко Н.Г.	28.10.2015
	Заступник Директора з науки та технологій ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА»	<i>[Signature]</i>	Карбовський В.Л.	28.10.2015
	Начальник цеху препаратів крові	<i>[Signature]</i>	Гаврилюк Н.В.	28.10.2015
	Начальник відділу забезпечення якості	<i>[Signature]</i>	Федина С.Ю.	28.10.2015

Основний внутрішній документ відділу контролю якості, який детально регламентує основні показники та методи контролю якості плазми



BIOFARMA

Вимоги до якості

Назва показника	Вимоги та допустимі межі	Посилання на методи контролю
Опис	У замороженому стані – щільна затверділа маса жовтуватого або з зеленуватим відтінком кольору. Після розморожування – прозора або злегка каламутна рідина без видимих ознак гемолізу від світло-жовтого до зеленуватого кольору.	За п. 1, візуально. Для кожної порції плазми.



BIOFARMA

Назва показника	Вимоги та допустимі межі	Посилання на методи контролю
<u>Специфічна безпека</u>		
Контроль на відсутність HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg) повинен бути відсутнім.	За п.2.1, методом ІФА (ДФУ, 2.7.1). Для кожної порції плазми за результатами обстеження донорів при взятті плазми. Пул із не менше 10 одиниць плазми або перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів
Контроль на відсутність антитіл до вірусів імунодефіциту людини (ВІЛ-1, ВІЛ-2)	Антитіла до ВІЛ-1 та ВІЛ-2 повинні бути відсутніми.	За п.2.2, методом ІФА (ДФУ, 2.7.1). Для кожної порції плазми за результатами обстеження донорів при взятті плазми. Пул із не менше 10 одиниць плазми або перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів
Контроль на відсутність антитіл до вірусу гепатиту С	Антитіла до вірусу гепатиту С повинні бути відсутніми.	За п.2.3, методом ІФА (ДФУ, 2.7.1). Для кожної порції плазми за результатами обстеження донорів при взятті плазми. Пул із не менше 10 одиниць плазми або перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів



Назва показника	Вимоги та допустимі межі	Посилання на методи контролю
Контроль на відсутність РНК вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)	Пул не чутливий до РНК вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)	За п.2.4, методом ампліфікації нуклеїнових кислот (ДФУ, 2.6.21). Пул із не менше 10 одиниць плазми або перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів
Контроль на відсутність ДНК вірусу гепатиту В	Пул не чутливий до ДНК вірусу гепатиту В	За п.2.5, методом ампліфікації нуклеїнових кислот(ДФУ, 2.6.21). Пул із не менше 10 одиниць плазми або перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів
Контроль на відсутність РНК вірусу гепатиту С	Пул не чутливий до РНК вірусу гепатиту С	За п.2.6, методом ампліфікації нуклеїнових кислот(ДФУ, 2.6.21). Пул із не менше 10 одиниць плазми або перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів
Контроль на відсутність РНК вірусу гепатиту А	Пул не чутливий до РНК вірусу гепатиту А	За п.2.7, методом ампліфікації нуклеїнових кислот (ДФУ, 2.6.21). Перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів



Назва показника	Вимоги та допустимі межі	Посилання на методи контролю
Контроль на ДНК парвовірусу В 19	Не більше 10 000 МО ДНК вірусу В19 на мілілітр (10 ⁴ МО/мл або 10.0 МО/мкл)	За п. 2.8, методом ампліфікації нуклеїнових кислот(ДФУ, 2.6.21). Перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів.
Загальний білок	Не менше 50 г/л (5.0%)	За п. 3.1 або 3.2. Спектрофотометрично з біуретовим реактивом (ДФУ, 2.5.33, метод 5) або визначенням азоту після мінералізації сірчаною кислотою (ДФУ, 2.5.33, метод 7, методика А). Пул із не менше 10 одиниць плазми або перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів.



BIOFARMA

Назва показника	Вимоги та допустимі межі	Посилання на методи контролю
Фактор згортання крові VIII	Не менше 0,7 МО/мл (70 %)	За п. 4, ЄФ, 2.7.4. Пул із не менше 10 одиниць плазми або перший гомогенний пул плазми при виробництві лікарських засобів, або в осаді кріопреципітату, отриманого при фракціонуванні плазми, згідно специфікації Сп 5.14-02-289 «Осад кріопреципітат». Тестування проводиться для плазми, призначеної для відновлення лабільних білків плазми.
Випробування на анти-D антитіла	Титр антитіл до анти-Rho(D) повинен бути не менше 1:256	За п. 5, ЄФ, 2.7.13. Для кожної порції специфічної плазми з достатнім титром анти-D антитіл за результатами обстеження донорів при взятті плазми; перший гомогенний пул цієї плазми при виробництві препарату «Імуноглобулін антирезус Rho (D) людини».



Назва показника	Вимоги та допустимі межі	Посилання на методи контролю
Титр антиальфа-стафілококу філолізину	Не менше 3 МО/мл	За п. 6. Для кожної порції специфічної плазми з високим вмістом антитіл до стафілококового ендотоксину за результатами обстеження донорів при взятті плазми на СПК; перший гомогенний пул цієї специфічної плазми при виробництві препарату «Імуноглобулін антистафілококовий людини»



BIOFARMA

Назва показника	Вимоги та допустимі межі	Посилання на методи контролю
Пакування	Полімерні контейнери або скляні пляшки для крові та її компонентів. Контейнери, заповнені менше ніж на 100 мл, не приймаються.	За п. 7.
Маркування	Повинно забезпечувати, щоб кожна індивідуальна одиниця плазми була прослідкована до окремого донора.	За п.8.
Умови транспортування та зберігання	Заморожена плазма зберігається при температурі -20°C або нижче. Плазма повинна транспортуватись при температурі -20°C або нижче.	За п.9.



ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
Директора Маковського Олександра Анатолійовича
"Покупаш", з однієї

головного лікаря _____
Статуту, в подальшому "Продавець", з іншої сто

1.1. Продавець зобов'язується передати у засобів, а саме: плазму донорської крові, осад цього договору – сировина), а Покупець зобов'

1.2. Продавець в рамках даного догов невід'ємною частиною цього договору. В спа сировини, що має бути поставлена в період обмежується.

1.3. Кожен окремий випадок поставки вказується кількість, асортимент, ціна. Всі ви сировини в період дії даного договору, вписані

1.4. Загальна сума договору визначається обсягом, вказаним у видаткових накладних, за в бути здійснено необмежену кількість поставок.

2.1. Покупець розраховується за кожну (прихити) календарних днів з моменту отриман

2.2. Покупець оплачує отриману партію с фактури та видаткової накладної.

3. Якість

3.1. Постачання плазми донорської крові еритроцитарної маси здійснюється згідно вимог

- Закону України "Про донорство кро дію Постановою Верховної Ради №
- Наказу МОЗ України № 1141 від інфекцію та забезпечення якості дос
- Наставови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 з донорської крові або плазми;
- Наказу № 385 від 01.08.2005 р. Міні донорської крові та її компонентів;
- Наказу № 106 від 20.06.1994 р. Міні на гепатит С);
- Інструкції з фракціонування консеа тромбозити, лейкоцити та їх консеа Міністерства охорони здоров'я Укр
- Наказу №211 від 09.03.2010р. «Пр безпеки та якості донорської крои 8.06.2010р. за №368/17663;
- Наказу №134 від 19.02.2013р. «Г компонентів на гемотрансмісивні 06.03.2013р. за №365/22897.;
- Державної Фармакопії України, вид

Плазма для фракціонування поділяється свіжозаморожена плазма (СЗП), і (факторів згортання крові). Отримують метс звільнення від формених елементів шляхом цент у донора шляхом швидкого заморожування у ніжчу всередині кожної одиниці плазми протяго -заморожена плазма (ЗП) – признач (імуноглобуліни). При одержанні такої плазми : -20 °С або нижчий швидко, наскільки це можл плазми із цілісної крові, плазму, признач відокремлюють від клітинних елементів і замор наскільки це можливо, і швидкопінніше через 72 і -специфічна плазма - свіжозаморож гіперімунізованих донорів, яка містить специфіч

Плазма повинна заморожуватися р спеціальних формах, товщина шару плазми *Осади білкових фракцій плазми осаджувачами при температурі нижче*

З метою зменшення ризику між операції по об'єднанню плазми або осадів

Кожна поставка всіх видів сировини повинна складатися з двох сегментів з

Осади білкових фракцій плазми сировини повинні містити зразки м'яку і

Еритроцитарна маса – запис цільної крові без наступного оброблення.

Кожна поставка еритроцитарн сировини повинна містити зразки сировини довжиною не менше 7 см для ла

3.2. Кожна поставка сировини повин

1. Сертифікатом якості на всю по

- повну назву установи, як
- вид сировини (плазма СЗ
- тип і кількість антикоагул
- дата заготівлі;
- дані фракціонування (дл
- температурний режим зб
- терміни карантинізації;
- об'єм поставки;
- підтвердження тестів на :
- кількість білка;
- тест-система і види те

2. Списком ідентифікаційних ном

плазми та еритроцитарну масу, має той

- ідентифікаційні номери доз
- об'єм і дата заготівлі кожн
- результати аналізів кожн
- антитіла до збуд
- повержнений ан
- антитіла до збуд
- антитіла до ВІЛ
- Результати ПЛР
- кількість специф
- дані аналізів;
- загальна кількість плазми в

3. Паспортом на осаді II-III ти ваку осадів.

4. Умови зберігання та транспорт

- за температурі не вище
- 5. На кожній контейнері з конте
- назва сировини;
- ідентифікаційний номер для осадів;
- штрих-код донора;
- об'єм сировини;
- дані заготівлі плазми або
- тип і кількість антикоагул
- термін та температурний

3.3. Сертифікат якості та список і лікарем Продавця або іншою умовою мокрою круглою печаткою.

3.4. Зразки сертифікатів якості Прода

3.5. В разі, якщо сировину передано б видаткова накладна на дану сировину вва

3.6. Продавець зобов'язаний надати :

3.7. Покупець має право проводити зу

4. Оформле

4.1. Видаткова накладна повинна бути

4.2. Доставка сировини здійснюється транспортом Покупця. Право власності на Товар і весь ризик, включючи втрату і випадкову загибів, переходить від Постачальника до Покупця в момент передачі Товару представнику Покупця та оформлення належних документів.

4.3. Сировина поставляється в промаркованій тарі (ашки), яка забезпечує її зберігання при транспортуванні. Кожен ашк повинен мати пакувальний лист, де вказується постачальник та ідентифікаційні номери донорів, плазма яких знаходиться в ашку

4.4. Партія сировини вважається переданою Продавцем та прийнятою Покупцем: за кількістю – відповідно супроводжувачих документів, за якістю – відповідно до документів, передбачених п.3.5 договору.

4.5. Претензії з кількості приймаються Продавцем під час прийому – передачі партії сировини.

4.6. Претензії з якості (в тому числі наявність вірусної контамінації, виявленої методом ПЛР) можуть бути заявлені Покупцем протягом усього терміну придатності сировини за умов її належного зберігання.

4.9. Продавець, отримавши претензії, здійснює заміну неякісної сировини на якісну при поставці наступної партії або, за погодженням з Покупцем, здійснює компенсацію вартості неякісної сировини.

5. Відповідальність сторін

5.1. У випадку недосагнення згоди шляхом переговорів, суперечка підлягає розгляду та остаточному вирішенню відповідно до законодавства України в Господарському суді. Досудове врегулювання по спірним питанням обов'язкове.

5.2. Продавець зобов'язаний письмово інформувати Покупця в обов'язковому порядку якщо:

- виявлено невідповідність здоров'я донора встановленим вимогам опитування при негативних результатів аналізів його крові, отриманих під час попередніх здач;
- виявлено у донора при здачі крові позитивний результат тестування на маркери вірусів при негативних результатах його крові, отриманих під час попередніх здач;
- виявлено невідповідність проведення тестування на наявність маркерів вірусів згідно діючим нормативам;
- виявлено захворювання донора яке (які) викликане гемотрансмісивними збудниками та пріонами.

5.3. При вищевикладених перерахованих вище випадках Продавець зобов'язаний проводити аналіз сировини, отриманої під час попередніх здач крові (плазми) за період не менше 6 місяців, який передувє останній здачі крові з негативними результатами.

6. Термін дії договору

6.1. Договір вступає в силу з моменту його підписання і діє до "31" грудня 2018р.

6.2. Договір може бути змінено чи розірвано лише за згодою Сторін. У разі зміни та розірвання цього договору Сторона повинна попередити про це в письмовій формі другу Сторону не пізніше, ніж за місяць до настання цієї дії.

7. Інші умови

7.1. По питаннях, не врегульованих цим договором, Сторони керуються чинним законодавством України.

7.2. Продавець зобов'язаний в 7 (семи)-денний термін з дня зміни юридичної чи фактичної адреси, банківських реквізитів, тощо повідомити Покупця в письмовій формі про зміни, що сталися. Покупець має право проводити перевірку функціонування системи якості Продавця при погодженні сторін.

7.3. Додатки до цього договору є його невід'ємною частиною і мають юридичну силу у разі, якщо вони викладені у письмовій формі, підписані сторонами та скріплені їх печатками.

7.4. Покупець має статус платника податку на прибуток на загальних умовах. Продавець

7.5. Цей договір складений при повному розумінні Сторонами його умов, українською мовою у двох автентичних примірниках, які мають однакову юридичну силу, по одному для кожної із сторін.

8. Реквізити та підписи Сторін

Покупець
ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА»
Ідентифікаційний код 39000694
юр. адреса: 09100, Київська область,
м. Біла Церква, вул. Київська, 37
п/р №26005001232015 в ПАТ «Універсал Банку»
м. Київ, МФО 322001
ІПН 390006910270
Платник ПДВ з 01.10.2015 р.

Директор

О.А. Маковський

Продавець

Головний лікар

Плазма для фракціонування поділяється на категорії:

-свіжозаморожена плазма (СЗП), що використовується для виділення лабільних білків плазми (факторів згортання крові). Отримують методом плазмаферезу або відокремленням від цільної крові після звільнення від формених елементів шляхом центрифугування, заморожують протягом 24 год. після взяття крові у донора шляхом швидкого заморожування у валідованих умовах, що забезпечують температуру $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ або нижчу всередині кожної одиниці плазми протягом 12 годин у приладі для заморожування;

-заморожена плазма (ЗП) – призначена лише для збору виключно нелабільних білків (альбумін, імуноглобуліни). При одержанні такої плазми методом плазмаферезу її заморожують у камері при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ або нижчій швидко, наскільки це можливо, і щонайпізніше через 24 годин після взяття. При одержанні плазми із цілісної крові, плазму, призначену виключно для відновлення нелабільних білків плазми, відокремлюють від клітинних елементів і заморожують у камері при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ або нижчій швидко, наскільки це можливо, і щонайпізніше через 72 год після взяття крові у донора.



BIOFARMA

-специфічна плазма - свіжозаморожена або заморожена плазма донорів-реконвалесцентів або гіперімунізованих донорів, яка містить специфічні антитіла у високих титрах.

Плазма повинна заморожуватися рівномірно в пласкому горизонтальному положенні, або вертикально в спеціальних формах, товщина шару плазми повинна бути біля 2 см.



BIOFARMA

Осади білкових фракцій плазми повинні отримуватись методом фракціонування спирто-водними осаджувачами при температурі нижче 0°C.

З метою зменшення ризику мікробного забруднення плазми або внесення чужорідного матеріалу операції по об'єднанню плазми або осадів повинні виконуватись в чистій зоні не нижче класу D.

Кожна поставка всіх видів плазми повинна поставлятися в контейнерах для крові та супроводжуватись двома сегментами з плазмою довжиною не менше 7 см або плазмою в стерильних вакуумних пробірках для лабораторного обстеження крові.

*Осади білкових фракцій плазми повинні поставлятися в щільних пластикових пакетах та супроводжуватись **п'ятьма зразками пулу плазми в об'ємі не менше 3 мл.***



BIOFARMA

п. 3. Якість продукції, що постачається

п. 3.1. Постачання плазми донорської крові (плазми для фракціонування), осадів білкових фракцій плазми, еритроцитарної маси здійснюється згідно з вимогами наступних документів:

- Закону України “Про донорство крові та її компонентів” № 239/95-ВР від 23.06.1995 р. (введено в дію Постановою Верховної Ради № 240/95-ВР від 23.06.1995 р), у редакції від 28.06.2015р.;
- Наказу МОЗ України № 1141 від 21.12.2010 р. «Про порядок проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень»;
- Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Додаток 14 «Виробництво лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми»;
- Наказу № 385 від 01.08.2005 р. Міністерства охорони здоров'я України «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів»;
- Наказу № 106 від 20.06.1994 р. Міністерства охорони здоров'я України «Про обстеження донорів на гепатит С»;



BIOFARMA

- Інструкції з фракціонування консервованої крові на її компоненти (плазма, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити) та їх консервування, затвердженої наказом № 164 від 05.07.1999 р. Міністерства охорони здоров'я України;
- Наказу №211 від 09.03.2010р. «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів», зареєстрованого в Міністерстві юстиції 08.06.2010р. за №368/17663;
- Наказу №134 від 19.02.2013р. «Про затвердження Порядку скринінгу донорської крові та її компонентів на гемотрансмісивні інфекції», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06.03.2013р. за №365/22897.;
- Державної Фармакопеї України, видання 2, том 2, 2014 року «Плазма людини для фракціонування»



BIOFARMA

п. 3.2. Кожна поставка сировини повинна супроводжуватися наступною документацією:

❖ Сертифікатом якості на всю поставку, який повинен містити наступну інформацію:

- повну назву установи, яка заготовляє кров, із зазначенням адреси, телефонів контактних осіб;
- вид сировини (плазма СЗМ, плазма ЗМ, кріосупернатантна, специфічна, осаді фракції _____);
- тип і кількість антикоагулянта (для плазми та еритроцитарної маси);
- дати заготівлі;
- дати фракціонування (для осадів білкових фракцій);
- температурний режим зберігання та транспортування;



BIOFARMA

- терміни карантинізації;
- об'єм поставки;
- підтвердження тестів на відсутність збудників інфекцій, які переносяться при гемотрансфузіях;
- кількість білка;
- тест-системи і види тестів, які використовувались для досліджень (інформація може надаватись в списку ідентифікаційних номерів донорів)



BIOFARMA

Постачальник

(назва установи, його адреса, телефон)

СЕРТИФІКАТ ЯКОСТІ № _____

**Плазма донорської крові
(ПЛАЗМА ДЛЯ ФРАКЦІОНУВАННЯ)**

Тип плазми: Свіжозаморожена, Заморожена, Лейкофільтрована, Кріосупернатантна

Специфічна (ізоіммунна або антистафілококова)
(вказати тип плазми)

Дата заготівлі: _____ р.

Маса партії (л): _____ л.

Вид пакування: полімерні контейнери

Антикоагулянт _____

Умови зберігання: мінус 30°C

Результати перевірки:

Назва аналізу	Вимоги	Результати
1. Зовнішній вигляд	У замороженому стані – щільна затверділа маса жовтуватого або з зеленуватим відтінком кольору. Після розморожування – прозора або злегка каламутна рідина без видимих ознак гемолізу від світло-жовтого до зеленуватого кольору.	Відповідає
2. Результати аналізів при заборі донорської крові:	1. Антитіла до збудника сифілісу	Не виявлені
	2. Поверхневий антиген збудника гепатиту В	Не виявлено
	3. Антитіла до збудника гепатиту С	Не виявлені
	4. Антитіла до ВІЛ- 1 та ВІЛ- 2	Не виявлені
	5. Загальний білок	Не менше 50 г/л
3. Герметичність контейнерів	Герметичні при візуальному огляді	
4. Титр резус-антитіл (для ізоіммунної плазми)	Не менше 1:256	
5. Титр анти-альфастафілолізину (для антистафілококової плазми)	Не менше 5 МО/мл	
6. Маркування гемокону	Назва закладу охорони здоров'я, найменування сировини, штрих-код, ідентифікаційний номер донора, об'єм відібраної плазми, дата заготівлі, умови зберігання	

Список ідентифікаційних номерів донорів додається.

« _____ » _____ 201 р.

Головний лікар _____ / _____ / (П.І.Б.)

Відповідальна особа _____ / _____ / (П.І.Б.)

М.П.

❖ Списком ідентифікаційних номерів донорів, який є **додатком** до кожного сертифікату якості на плазму та еритроцитарну масу, має той же номер і дату випуски. В ньому мають бути вказані:

- ідентифікаційні номери донорів ;
- об'єм і дата заготівлі кожної одиниці сировини ;
- результати аналізів кожного донора на:
 - антитіла до збудника сифілісу;
 - поверхневий антиген збудника гепатиту В;
 - антитіла до збудника гепатиту С;
 - антитіла до ВІЛ 1 та 2;
 - результати ПЛР-тестування (при наявності)
 - кількість специфічних антитіл для специфічної плазми;
 - дати аналізів;
 - загальна кількість плазми



Додаток до сертифікату № _____ від _____

Списки ідентифікаційних номерів донорів

Постачальник _____

Тип плазми _____

Загальна кількість (об'єм) поставки _____

Найменування, серії, терміни придатності наборів для тестування _____

№ п/п	ПІБ донора або його ідентифікаційний номер	Кількість	Дата заготівлі	Антитіла до збудника сифілісу	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В	Антитіла до вірусу гепатиту С	Антитіла до ВЛІ 1 та ВЛІ 2	Титри антитіл (для специфічної плазми)	Результати ПЛР-тестування (при наявності)

Загальна кількість (л, кг) _____

Дата

ПІБ та підпис відповідальної особи:

М. П.



BIOFARMA

❖ *Паспортом на осади II+III та IV фракції, який повинен містити дати та номери завантажень та вагу осадів.*

❖ *Умови зберігання та транспортування, термін придатності плазми: за температури не вище мінус 20 °C – 36 місяців.*

❖ *На кожному контейнері з компонентами крові повинне бути маркування із зазначенням:*

- назва сировини;
- ідентифікаційний номер донора для плазми та еритроцитарної маси або номер завантаження для осадів;
- штрих-код донації
- об'єм сировини;
- дати заготівлі плазми або фракціонування осадів;
- тип і кількість антикоагулянта (для плазми);
- термін та температурний режим зберігання



BIOFARMA

п. 3.3. Сертифікат якості та список ідентифікаційних номерів донорів мають бути підписаними головним лікарем Продавця або іншою уповноваженою особою Продавця та Відповідальною особою за якість, завірені мокрою круглою печаткою.

п. 3.4. Зразки сертифікатів якості Продавця додаються. (Додатки до Договору №1, № 2).

п. 3.5. У разі, якщо сировину передано без супроводжувальних документів, що передбачені п.п. 3.2.-3.4, 4.1, видаткова накладна на дану сировину вважається не підписаною, а сировина не переданою.

п. 3.6. Продавець зобов'язаний надати **Плазма-Майстер файл** та повідомляти письмово про його зміни.

п. 3.7. Покупець має право проводити аудит діючої системи якості Постачальника.



BIOFARMA

п. 4. Оформлення документів та поставка сировини

п. 4.3. Сировина поставляється в промаркованій тарі (ящику), яка забезпечує її зберігання при транспортуванні. Кожний ящик повинен мати пакувальний лист, де вказується постачальник та ідентифікаційні номери донорів, плазма яких знаходиться в ящику.

п. 4.5. Претензії з кількості приймаються Продавцем під час прийому – передачі партії сировини.

п. 4.6. Претензії з якості (в тому числі наявність вірусної контамінації, виявленої методом ПЛР) можуть бути заявлені Покупцем протягом усього терміну придатності сировини за умов її належного зберігання.

п. 4.7. Продавець, отримавши претензії, здійснює заміну неякісної сировини на якісну при поставці наступної партії або, за погодженням з Покупцем, здійснює компенсацію вартості неякісної сировини.



BIOFARMA

Невідповідності, які найчастіше зустрічаються при поставках плазми

1. Неналежне оформлення сертифікатів якості:

- недотримання встановленого контрактом зразку сертифіката якості;
- один сертифікат на свіжозаморожену та заморожену плазму;
- вказуються види плазми, не передбачені контрактом (наприклад, плазма, непридатна для прямого переливання, плазма II та III категорій);
- не вказуються титри антитіл для специфічної плазми



BIOFARMA

2. Неналежне оформлення списків ідентифікаційних номерів донорів:

- список донорів «не прив'язаний» до сертифікату (повинен бути додатком до відповідного сертифікату);
- **не вказані результати аналізів кожного донора;**
- не вказані титри антитіл для специфічної плазми;
- не вказана загальна кількість плазми;
- списки написані «від руки», **з виправленнями;**
- списки не по порядку дат заготівлі плазми;
- відсутні найменування, серії, терміни придатності наборів для тестування;
- відсутні ПІБ та підпис відповідальної особи, затвердження печаткою



BIOFARMA

3. Відсутність Майстер-файлів на плазму.

4. Відсутність інформації щодо температури під час відвантаження і транспортування.
5. Відсутність маркування групової тари (етикеток з найменуванням СПК, номерів плазми).
6. Відсутність сателітних зразків плазми, з якої виготовлено осад.
7. Сателітні зразки плазми недостатньої кількості або якості (з гемолізом);
8. Шар плазми у гемаконі більше 2см, нерівномірне заморожування, плазма з гемолізом.
9. Відсутність штрих-кодів на маркуванні гемаконів.
10. За 2016 рік - 17 випадків виявлення маркерів вірусних інфекцій.



BIOFARMA

11. Невідповідність вимог на СПК до кількості специфічних антитіл проти D-антигену еритроцитів в ізоімунній плазмі (низькі титри) і вимог монографії Європейської Фармакопеї «Імуноглобулін людини анти-D».

12. Відсутність відповідей від СПК на Листи невідповідностей, виявлених ВКЯ ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА».



BIOFARMA



Державне підприємство

«Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
(Державний експертний центр МОЗ)

вул.Ушинського, 40, м Київ, 03151, тел.: (044) 393-26-35, тел./факс: (044) 498-43-60
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

28.11.16 № 12008/16ар На № _____ від _____

Представництво фірми
ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА",
Україна

Державний експертний центр МОЗ повідомляє, що матеріали реєстраційного досьє на лікарський засіб **Альбумін-Біофарма**, розчин для інфузій, 10%, 20 % по 50 мл, 100 мл у флаконах №1, виробництва **ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА", Україна (Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 9 (виробництво, первинне та вторинне пакування, випуск серій))**; **ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА", Україна (Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37 (вторинне пакування, випуск серій))**, заявник ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА", Україна, процедура: Реєстрація, тип лікарського засобу: Реєстраційна форма на МІБП перекваліфікований в ЛЗ за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина) (згідно наказу МОЗ від 23.07.2015 № 460), розглянуті у експертних комісіях.

Відповідно до вимог Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 р. № 426 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 року № 460), згідно висновку **Департаменту фармацевтичної діяльності**, Вам необхідно:

1. Фармацевтичну розробку доповнити інформацією щодо відсутності взаємодії лікарського засобу з матеріалами первинної упаковки.
2. Доповнити матеріали реєстраційного досьє на лікарський засіб інформацією щодо валідації технологічного процесу (доповнити валідаційним протоколом для Альбумін - Біофарма, розчин для інфузій 10% та надати валідацію технологічного процесу для Альбумін - Біофарма, розчин для інфузій 20%).
3. Доповнити матеріали реєстраційного досьє інформацією на АФІ:
 - даними про проведені інспекції та отриману акредитацію в установах (в яких проводиться відбір плазми), а також епідеміологічні дані про інфекції, які передаються через кров;
 - інформацією про центри або установи, у яких проводиться дослідження зразків донорської крові і пулів плазми, включаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію;

- щодо прийнятої система, що дає можливість відстежити шлях кожного донорського зразка від закладу, де здійснюється забір крові/плазми, до готового лікарського засобу і навпаки;
 - щодо контролю відібраної донорської крові/плазми та пулів на наявність збудників інфекцій, включаючи опис методів аналізу та у разі пулів плазми дані з валідації використаних методів аналізу;
 - щодо технічних характеристик контейнерів для відбору крові та плазми, включаючи інформацію про використані розчини антикоагулянтів;
 - щодо умов зберігання та транспортування плазми;
 - щодо характеристик пулу плазми;
 - щодо прийнятої система взаємодії між виробником одержаного з плазми лікарського засобу та/або організацією, що здійснює фракціонування/обробку плазми, з однієї сторони, та центрами або установами по відбору крові/плазми та контролю, з іншої сторони, яка визначає умови їхньої взаємодії та погодження специфікацій;
 - підтвердженням структурим АФІ, ґрунтуючись на сучасних фізико-хімічних або біологічних методах, а також надати інформацію про домішки;
 - інформацією про специфікацію, методи контролю якості та валідацію методів контролю для "Плазми людини для фракціонування";
 - дані про вивчення стабільності для "Плазми людини для фракціонування";
- Відповідно до вимог Європ.Фармакопеї та/або ДФУ "Плазми людини для фракціонування" додатку 6 та 10 наказу МОЗ від 23.07.15 р № 460.
4. Обґрунтувати різночитання щодо первинної упаковки між реєстраційною формою та матеріалами реєстраційного досьє. У випадку введення додаткової первинної упаковки, надати обґрунтування та оновлені розділи реєстраційного досьє.
 5. Обґрунтувати відсутність в специфікації лікарського засобу показника "Механічні включення: невидимі частинки" відповідно до вимог ДФУ (загальна стаття на Лікарські засоби для парентерального застосування). Привести у відповідності у специфікації лікарського засобу критерії прийнятності за показником "Розподіл молекул за розмірами" до вимог ДФУ (наявна монографія на "Альбумін людини розчин").
 6. Доповнити валідацію методів контролю якості валідаційним протоколом (в матеріалах реєстраційного досьє наявні валідаційні звіти) та відповідними хроматограмами та спектрами.
- Нагадуємо, що згідно діючого законодавства у разі ненадання протягом 90 робочих днів запитаних додаткових матеріалів, або листа з обґрунтуванням строків для їх надання, реєстраційні матеріали знімаються з розгляду.

В.о. Директора Департаменту експертизи реєстраційних матеріалів



К.О. Кузьменко

ПОРЯДОК проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 426 від 26.08.2005 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України № 3 від 04.01.2013)

**Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 15 березня 2013 р.
за № 425/22957**



BIOFARMA

Спеціальні вимоги до матеріалів реєстраційного досьє для біологічних лікарських засобів

8.1. Лікарські засоби, отримані з крові або плазми людини:

Положення Модуля 3 (Якість) можуть частково не застосовуватися до лікарських засобів, отриманих з крові або плазми людини, для яких матеріали реєстраційного досьє, оформлені згідно з вимогами, викладеними в пунктах 3.2 та 3.3 глави 3 розділу IX цього Порядку, для вихідних матеріалів, отриманих з крові або плазми людини, можуть бути замінені **Мастер-файлом на плазму**, оформленим відповідно до цієї частини.



BIOFARMA

Додатково до матеріалів реєстраційного досьє може надаватись:

- ❖ **Мастер-файл** на плазму, що є окремим документом, який не входить до матеріалів реєстраційного досьє, та містить всю відповідну докладну інформацію про характеристики цільної плазми людини, що використовується як вихідний матеріал та/або сировина для виробництва субфракцій/проміжних фракцій, компонентів допоміжних та діючих речовин, які є частиною ЛЗ;
- ❖ інформація щодо всіх закладів охорони здоров'я/установ, які займаються фракціонуванням/обробкою плазми людини, має підготувати та поповнювати свіжими даними набір відповідної докладної інформації, про яку йдеться у **Мастер-файлі** на плазму;



BIOFARMA

- ❖ якщо заявник не є власником **Мастер-файла** на плазму, то власник повинен надати свій **Мастер-файл** заявнику для його подання. У будь-якому випадку заявник є відповідальним за цей лікарський засіб;
- ❖ у будь-якому реєстраційному досьє на лікарський засіб, що містить компоненти, отримані з плазми людини, повинне бути посилання на **Мастер-файл** на плазму, який відповідає саме тій плазмі, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина



BIOFARMA

8.1.1. У Мастер-файлі на плазму повинна міститися інформація про плазму, що використовувалася як вихідний матеріал/ сировина, а саме:

а) про походження плазми:

- інформація про заклади охорони здоров'я/установи, у яких проводиться відбір крові/плазми, уключаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію, а також епідеміологічні дані про інфекції, які передаються через кров;
- інформація про заклади охорони здоров'я/установи, у яких проводиться дослідження зразків донорської крові і пулів плазми, уключаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію;
- критерії включення/виключення донорів крові/плазми;
- прийнята система, що дозволяє відстежити шлях кожного донорського зразка від забору крові/плазми до готового лікарського засобу та навпаки;



BIOFARMA

б) про якість та безпеку плазми:

- відповідність монографії Європейської фармакопеї або у разі її відсутності іншій визнаній національній фармакопеї;
- аналіз зразків донорської крові/плазми та пулів на наявність збудників інфекцій, уключаючи опис методів аналізу, та у випадку пулів плазми дані з валідації використаних методів аналізу;
- технічні характеристики контейнерів для відбору крові та плазми, включаючи інформацію про використані розчини антикоагулянтів;
- умови зберігання та транспортування плазми;
- процедура з підтримки обладнання та/або період карантину;
- характеристика пулу плазми.



BIOFARMA

8.1.2. У Мастер-файлі на плазму повинна міститися інформація про прийнятту систему взаємодії між виробником одержаного з плазми лікарського засобу, що здійснює фракціонування/обробку плазми, з одного боку, та/або закладами охорони здоров'я/установами, які займаються відбором та аналізом крові/плазми, з іншого боку, яка визначає умови їхньої взаємодії та погодження специфікацій.

8.1.3. Мастер-файл на плазму повинен також містити перелік лікарських засобів, отриманих з даної плазми, незалежно від того, зареєстровані ці лікарські засоби чи ще перебувають у процесі реєстрації, включаючи лікарські засоби, виготовлені для клінічних випробувань.

8.1.4. У Мастер-файлі на плазму повинна міститися інформація про оцінку та сертифікацію:

Для ще не зареєстрованих лікарських засобів заявник повинен надати матеріали повного реєстраційного досьє та окремо Мастер-файл на плазму, якщо даний Мастер-файл не проходив оцінку раніше



BIOFARMA

Настанова СТ-Н МОЗ України 42-4.0:2016

«Лікарські засоби. Належна виробнича практика»

Терміни та визначення понять:

Основне досьє щодо плазми (*Plasma Master File – PMF*)

Окремий документ, що не входить до реєстраційного досьє. У ньому представлена вся відповідна детальна інформація стосовно характеристик усієї донорської плазми, використовуваної як вихідна сировина для виробництва проміжних фракцій (субфракцій), складових допоміжних та діючих речовин, які є частиною плазми, одержуваних з неї лікарських препаратів або виробів.



BIOFARMA

Відповідальна особа (*Responsible Person*)

В установах із взяття/випробування крові має бути призначена особа (відповідальна особа), яка несе відповідальність за:

- забезпечення того, що кров або компоненти крові були взяті та випробувані у кожній одиниці незалежно від їх призначення, а також, що (у разі призначення для трансфузії) їх обробку, зберігання та дистрибуцію здійснювали відповідно до чинного законодавства України;
- надання відповідної інформації компетентним органам щодо процедур визначення, санкціонування, акредитації/атестації або ліцензування;
- виконання усіх вимог чинного законодавства в установі із взяття/випробування крові



BIOFARMA

Відповідальна особа має відповідати таким мінімальним умовам щодо кваліфікації:

- a)** він/вона повинні мати диплом, сертифікат чи інше свідоцтво щодо офіційної кваліфікації в галузі медичних або біологічних наук, присудженої після закінчення університетського курсу навчання або курсу, що визнається в Україні еквівалентним;
- b)** він/вона повинні мати отриманий після закінчення навчання практичний досвід у відповідних областях, принаймні два роки, в одній або декількох установах, що мають право здійснювати діяльність, пов'язану із взяттям та/або випробуванням донорської крові та компонентів крові, або їх підготовкою, зберіганням і дистрибуцією;
- c)** обов'язки можуть бути передані іншим особам, які повинні мати отриману завдяки навчанню кваліфікацію та досвід для виконання таких завдань.



BIOFARMA

d) установи із взяття/випробування крові мають повідомляти компетентному органу про ім'я відповідальної особи, а також інших осіб, зазначених у пункті **с)**, разом з інформацією про конкретні обов'язки, за які вони відповідають;

e) якщо відповідальну особу або інші особи, зазначені у пункті **с)**, постійно або тимчасово замінюють, установа із взяття/випробування крові має відразу сповістити компетентний орган про ім'я нової відповідальної особи та дату її призначення



BIOFARMA

Додаток GMP 14 (обов'язковий!) ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ОДЕРЖУВАНИХ З ДОНОРСЬКОЇ КРОВІ АБО ПЛАЗМИ

1. Загальні положення

1.1 Положення цього додатка застосовні до лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми, фракціонованої в Україні, або імпортованої до України. Додаток застосовують також до вихідної сировини для таких препаратів (наприклад, до донорської плазми).

1.2 У цьому додатку визначено спеціальні вимоги належної виробничої практики (GMP) щодо обробки, зберігання та транспортування донорської плазми, використовуваної для фракціонування та для виробництва лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми.



BIOFARMA

2. Принципи

2.1 Лікарські засоби, одержувані з донорської крові або плазми (а також їх діючі речовини, що використовуються як вихідна сировина) мають відповідати принципам і правилам належної виробничої практики, а також реєстраційному досьє. Вони розглядаються як біологічні лікарські засоби, а вихідна сировина містить біологічні речовини, такі як клітини або рідини (включаючи кров або плазму) людського походження. Внаслідок біологічної природи джерела сировини виникають певні характерні особливості. Наприклад, вихідну сировину можуть контамінувати інфікуючі агенти, що є збудниками захворювань, особливо віруси. Отже, якість та безпека таких препаратів залежить від контролю вихідної сировини та джерела її походження, а також від подальших виробничих процедур, включаючи випробування на інфекційні маркери, видалення та інактивацію вірусів.



BIOFARMA

2.2 Взагалі, діючі речовини, використовувані як вихідна сировина для лікарських препаратів, мають відповідати принципам та правилам належної виробничої практики. Стосовно взяття та випробування вихідних матеріалів, одержуваних з донорської крові або плазми, необхідно дотримуватися встановлених чинних вимог. Взяття та випробування слід здійснювати згідно з належною системою якості, відповідними стандартами та специфікаціями щодо системи якості, а також правилами належної практики. Більш того, слід дотримуватись чинних вимог щодо простежуваності від донора до реципієнта та сповіщення про серйозні побічні реакції та серйозні побічні ефекти. Крім того, слід керуватися монографіями Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України.



BIOFARMA

2.5 Чинні вимоги поширюються на всі стадії після взяття та випробування крові (наприклад, обробка (включаючи розділення), заморожування, зберігання та транспортування до виробника), а тому їх слід здійснювати відповідно до принципів та правил належної виробничої практики...

Підприємство з фракціонування/виробник має укласти контракт з установою із взяття/випробування крові, у якому визначити відповідні обов'язки та детальні вимоги для гарантування відповідності. Відповідальна особа установи із взяття/випробування крові та Уповноважена особа підприємства з фракціонування/виробничого підприємства мають брати участь в укладанні цього контракту. Для підтвердження того, що установа із взяття/випробування крові виконує умови контракту, **Уповноважена особа має забезпечити проведення аудитів.**



BIOFARMA

2.6 Спеціальні вимоги щодо документації та інші заходи стосовно вихідної сировини для лікарських препаратів, одержуваних з донорської плазми, викладено в основному досьє щодо плазми (PMF).

Мастер-файл на плазму щорічно поповнюється свіжими даними та повторно сертифікується.

Мастер-файл на плазму містить інформацію щодо сертифікації, повторної сертифікації або зміни до Мастер-файла на плазму, який відноситься до лікарського засобу.



BIOFARMA

3. Управління якістю

3.1 Управління якістю має охоплювати всі стадії від відбору донорів до постачання готової продукції. Необхідно виконувати чинні вимоги щодо простежуваності на етапі, що передує постачанню плазми на підприємство з фракціонування та на сам етап постачання, а також щодо всіх стадій, пов'язаних із взяттям та випробуванням донорської крові або плазми, призначеної для виробництва лікарських препаратів.

3.4 Підприємство з фракціонування/виробник готової продукції відповідно до письмових методик має проводити кваліфікацію постачальників, включаючи їх аудити. З урахуванням підходу, заснованого на оцінці ризиків, слід проводити регулярну рекваліфікацію постачальників.



BIOFARMA

3.5 Підприємство з фракціонування/виробник готової продукції має укласти письмові контракти з установами із взяття/випробування крові, що є постачальниками. У цьому контракті мають бути відображені, як мінімум, такі аспекти:

- визначення обов'язків та відповідної відповідальності;
- вимоги до системи якості та документації;
- критерії відбору донорів та випробування;
- вимоги щодо розділення крові на компоненти крові/плазму;
- заморожування плазми;
- зберігання та транспортування плазми;
- простежуваність та інформування після здавання/взяття крові (у тому числі про побічні ефекти)



BIOFARMA

У підприємства з фракціонування/виробника лікарського препарату мають бути в наявності результати випробувань усіх одиниць, поставлених установою із взяття/випробування крові.

Крім того, будь-яка стадія, виконувана за субконтрактом, має бути визначена у письмовому контракті.



BIOFARMA

4. Простежуваність та заходи після взяття крові

4.1 Має бути система, що дає можливість простеження від донора та дози, взятої в установі із взяття/випробування крові, і далі до серії лікарського препарату, а також у зворотному напрямку.

4.2 Має бути визначена відповідальність за простежуваність продукції (відсутність будь-якого етапу не допускається):

– від донора та дози, взятої в установі із взяття/випробування крові, до підприємства з фракціонування (це є обов'язком Відповідальної особи в установі із взяття/випробування крові);

– від підприємства з фракціонування до виробника лікарського препарату та будь-якого субпідрядника, незалежно від того, є він виробником лікарського препарату або виробу медичного призначення (це є обов'язком Уповноваженої особи)

4.3 Дані, необхідні для повної простежуваності, слід зберігати **не менше 30 років.**



BIOFARMA

4.4 У контрактах (зазначених у п. 3.5 цього додатка) між установами із взяття/випробування крові (у тому числі випробувальними лабораторіями) та підприємством з фракціонування/виробником має бути гарантовано, що простежуваність та заходи після взяття крові охоплюють весь ланцюг від взяття плазми до всіх виробників, відповідальних за видачу дозволу на випуск готової продукції.

4.5 Установи із взяття/випробування крові мають сповіщати підприємство з фракціонування/виробника про будь-який випадок, що може вплинути на якість або безпеку продукції, а також про іншу відповідну інформацію, отриману після затвердження донора або видачі дозволу на випуск плазми, наприклад, зворотну інформацію (інформацію, отриману після взяття крові).

4.6 Якщо результатом інспектування регуляторним органом установи із взяття/випробування крові є припинення дії ліцензії/сертифікату/дозволу, також застосовується процедура сповіщення.



BIOFARMA

6. Виробництво

Вихідна сировина

6.1 Вихідна сировина має відповідати вимогам всіх відповідних монографій Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України, а також задовольняти умовам, викладеним у відповідному реєстраційному досьє, у тому числі в основному досьє щодо плазми. Ці вимоги мають бути визначені у **письмовому контракті (див. п. 3.5 цього додатка) між установою із взяття/випробування крові та підприємством з фракціонування/виробником**; їх слід контролювати за допомогою системи якості.

6.5 Заморожування є критичною стадією для виділення протеїнів, які є лабільними у плазмі, наприклад, факторів згортання. Таким чином, заморожування слід здійснювати якомога скоріше після взяття за допомогою валідованих методів (див. монографію № 0853 Європейської Фармакопеї «Human Plasma for fractionation» та, при необхідності, монографію № 1646 «Human Plasma pooled and treated for virus inactivation»).

6.6 Зберігання та транспортування крові або плазми до підприємства з фракціонування має бути визначено та запротокольовано на будь-якому етапі транспортного ланцюга.



BIOFARMA

Сертифікація/видача дозволу на випуск плазми для фракціонування, використовуваної як вихідна сировина

6.7 Дозвіл на випуск плазми для фракціонування (тобто, зі статусу карантину) може відбуватися тільки через системи та процедури, що гарантують якість, необхідну для виробництва готової продукції. Плазма може бути поставлена підприємству з фракціонування/виробнику тільки **після документального підтвердження Відповідальною особою** (або, у випадку взяття крові/плазми у інших країнах, особою з еквівалентними обов'язками та кваліфікацією) того, що плазма для фракціонування відповідає вимогам та специфікаціям, визначеним у відповідних письмових контрактах, а також що всі стадії було проведено відповідно до правил належної практики та GMP.

6.8 При надходженні на підприємство з фракціонування всі одиниці з плазмою мають бути дозволені для фракціонування Уповноваженою особою. Уповноважена особа має підтвердити, що плазма відповідає всім вимогам всіх відповідних монографій, а також задовольняє умовам, викладеним у відповідному реєстраційному досьє, у тому числі в основному досьє щодо плазми.



BIOFARMA

7. Контроль якості

7.1 Вимоги до випробування щодо вірусів або інших інфікуючих агентів слід встановлювати з урахуванням нових знань стосовно інфікуючих агентів та наявності належних валідованих методів випробування.

7.2 Перший однорідний пул плазми (наприклад, після відділення кріопреципітату від пулу плазми) слід випробовувати з використанням валідованих методів із належною чутливістю та специфічністю згідно з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї (наприклад, № 0853 «Human Plasma for fractionation»).

9. Зберігання зразків пулів плазми

Один пул плазми може бути використаний для виробництва декількох серій та/або препаратів. Зразки кожного пулу плазми та відповідні протоколи слід зберігати не менше одного року після закінчення терміну придатності одержаного з цього пулу готового лікарського препарату із найбільшим терміном зберігання.



BIOFARMA

ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА» найближчого майбутнього



BIOFARMA



BIOFARMA

**Керівник служби якості ТОВ «Біофарма Плазма» -
Куркіна Оксана Вікторівна +38 067 236 74 07**

**Інженер з якості ВКЯ - Телешун Ольга Павлівна
+38 067 445 73 78**



BIOFARMA

ДЯКУЮ!!!