**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Фактор Виллебранда** **ФС**

Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препараты фактора Виллебранда, представляющие собой белковую фракцию плазмы крови человека, содержащую гликопротеиновый фактор Виллебранда с различным количеством фактора свертывания крови VIII человека. Препараты фактора Виллебранда не содержат консерванты и антибиотики.

ПРОИЗВОДСТВО

Для производства препаратов фактора Виллебранда используют плазму крови здоровых доноров, соответствующую требованиям ФС «Плазма человека для фракционирования».

Технология производства включает стадии удаления или инактивации инфекционных агентов. Если для инактивации вирусов в производстве используют химические соединения, их концентрация должна быть снижена до уровня, не влияющего на безопасность препарата для пациентов. Метод производства должен обеспечивать получение препарата с постоянным составом в отношении фактора Виллебранда, фактора свертывания крови VIII и их соотношения. Производство должно обеспечивать получение препарата с охарактеризованным распределением различных полимеров фактора Виллебранда и постоянным соотношением активности фактора Виллебранда к содержанию антигена фактора Виллебранда. В процессе производства не используют антимикробные консерванты.

Активность фактора Виллебранда в препарате должна составлять не менее 1 МЕ на 1мг белка до внесения стабилизаторов белковой природы.

Раствор препарата методом стерилизующей фильтрации асептически расфасовывают в первичную упаковку, лиофилизируют и укупоривают под вакуумом или в атмосфере инертного газа.

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Препарат представляет собой аморфную гигроскопичную массу в виде таблетки или порошка белого или бледно-желтого цвета (если в нормативной документации нет других указаний). Определение проводят визуально.

**Подлинность**

**Видоспецифичность.** Подтверждают наличием только сывороточных белков крови человека. Испытание проводят методом иммуноэлектрофореза в геле с использованием сывороток против сывороточных белков крови человека, крупного рогатого скота, лошади и свиньи в соответствии с ОФС «Иммуноэлектрофорез в агаровом геле». Допустимо проведение испытания методом иммунодиффузии в геле в соответствии с ОФС «Иммунодиффузия в геле». В результате испытания должны выявляться линии преципитации только с сывороткой против сывороточных белков крови человека.

**Фактор Виллебранда.** Подтверждают наличием активности фактора Виллебранда. Испытание проводят методом агглютинации или иммуноферментным методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

Примечание

При внесении в препарат таких стабилизаторов, как альбумин, определяют их подлинность.

**Время получени**я **восстановленного препарата**. Не более 10 мин (если в нормативной документации нет других указаний). Приводят описание методики с указанием применяемого растворителя, его объема и условий растворения (температура растворителя, необходимость перемешивания и др.).

**Вода.** Не более 2%. Определение проводят методом К.Фишера в соответствии с ОФС «Определение воды» (если в нормативной документации нет других указаний). Метод определения и необходимое для испытаний количество образца указывают в нормативной документации.

**Механические включения**. В восстановленном растворе видимые механические включения должны отсутствовать. Определение проводят в соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах». Указывают название растворителя, описывают методику восстановления препарата и необходимость его фильтрации через прилагаемый фильтр.

**рН.** От 6,5 до 7,5. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Осмоляльность.** Не менее 240 мОсм/кг. Определение проводят в соответствии с ОФС «Осмолярность».

**Белок**. Количественное содержание белка в расчете на 1 флакон или 1 мл восстановленного раствора указывают в нормативной документации. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение белка».

**Анти-А и анти-В гемагглютинины.** Агглютинация должна отсутствовать в разведении препарата 1:64. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека».

Примечание.

Подготовка испытуемого образца. Восстановленный препарат разводят 0,9 % раствором натрия хлорида или буферным раствором низкой ионной силы (LISS) до содержания фактора Виллебранда 6 МЕ/мл.

**Активность фактора Виллебранда.** Не менее 20 МЕ на 1мл восстановленного препарата. Определение проводят методом агглютинации или иммуноферментным методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

**Активность фактора свертывания крови VIII человека**. Активность фактора свертывания крови VIII в расчете на 1 флакон или 1 мл восстановленного раствора указывают в нормативной документации. Определение активности фактора VIII проводят в тех случаях, когда его содержание в препарате более 10 МЕ фактора VIII в 100 МЕ активности фактора Виллебранда.

Определение проводят хромогенным или коагулометрическим методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

**Стабилизатор(ы).** Проводят количественное определение вносимого(ых) в препарат стабилизатора(ов) методом(ами) в соответствии с ОФС «Газовая хроматография» и/или ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография», если в нормативной документации нет других указаний. Допустимый предел содержания стабилизатора(ов) должен быть указан в нормативной документации.

**Вирусинактивирующие агенты.** Проводят количественное определение остаточного содержания в препарате вирусинактивирующего(их) агента(ов) в соответствии с ОФС «Газовая хроматография» и/или ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография», если в нормативной документации нет других указаний. Допустимый предел содержания вирусинактивирующего(их) агента(ов) должен быть указан в нормативной документации.

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Пирогенность или бактериальные эндотоксины.** Должен быть апирогенным или содержать бактериальные эндотоксины в количестве не более 0,05 МЕ эндотоксинов в 1 МЕ активности фактора Виллебранда.

Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность» (не менее 100 МЕ фактора Виллебранда на 1 кг массы животного; объем вводимого препарата не должен превышать 1 мл на 1 кг массы животного) или испытания проводят в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» методом, указанным в нормативной документации.

**Вирусная безопасность**

**Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg).** Препарат не должен содержать поверхностного антигена вируса гепатита В. Определение проводят иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разрешенных к применению в практике здравоохранения России и имеющих чувствительность не ниже 0,1 МЕ/мл в соответствии с инструкциями по применению.

**Антитела к вирусу гепатита С.** Антитела к вирусу гепатита С должны отсутствовать. Определение проводят иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разрешенных к применению в практике здравоохранения России и имеющих 100% чувствительность и специфичность в соответствии с инструкциями по применению.

**Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1и ВИЧ-2) и антиген р24 ВИЧ-1.** Препарат не должен содержать антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и антиген р24 ВИЧ-1. Определение проводят иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разрешенных к применению в практике здравоохранения России и имеющих 100% чувствительность и специфичность в соответствии с инструкциями по применению.

**Упаковка и маркировка.** В соответствии ОФС «Лекарственные препараты из плазмы крови человека».

Х**ранение.** Хранят в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С, если нет других указаний в нормативной документации.