**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Антитромбин III человека** Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препараты антитромбина III человека, полученные из плазмы крови человека для фракционирования.

Антитромбин III человека представляет собой гликопротеиновую фракцию плазмы крови человека, обладающую способностью инактивировать тромбин в присутствии избытка гепарина.

Препараты антитромбина III человека не содержат консерванты и антибиотики.

ПРОИЗВОДСТВО

Для производства препаратов антитромбина III человека 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. В процессе производства не используют антимикробные консерванты.

Метод производства должен обеспечивать получение препарата, содержащего не менее 60 % гепарин-связывающей фракции антитромбина III. Содержание гепарин-связывающей фракции исследуют методом электрофореза в агарозном геле.

Препарат содержит стабилизаторы (альбумин, натрия хлорид, натрия цитрат, гепарин и др.). Активность антитромбина III в препарате должна составлять не менее 3 МЕ на мг общего белка (при отсутствии 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.

Восстановленный раствор. Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или светло-желтой окраски раствор. Определение проводят визуально.

**Подлинность**

**Видоспецифичность.** Подтверждается наличием белков только сыворотки крови человека. Испытание проводят методом иммуноэлектрофореза в геле с использованием сывороток против белков сыворотки 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 белков сыворотки крови человека.

**Антитромбин III.** Подтверждается наличием активности антитромбина III. Испытание проводят хромогенным методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

**Время получения 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 2,0 %. 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**. Видимые механические включения должны соответствовать требованиям ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах». В нормативной документации указывают название растворителя, описывают методику восстановления и (при необходимости) подготовки препарата.

**рН.** от 6,0 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 подходящим методом в соответствии с ОФС «Определение белка».

**Гепарин.** Не более 0,1 МЕ на 1 МЕ антитромбина III. Определение проводят хромогенным методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови». Методика должна быть валидирована для конкретного препарата с учетом влияния антитромбина III на результат определения.

**Активность антитромбина III человека**. Не менее 25 МЕ на 1 мл восстановленного препарата. Определение проводят хромогенным методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

**Специфическая активность** Должна составлять не менее 3 МЕ на мг белка (при отсутствии стабилизаторов белковой природы).

Специфическую активность препарата в МЕ на мг белка рассчитывают по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Специфическая активность | = | Активность антитромбина III (МЕ/мл) |
| Содержание белка (мг/мл) |

**Стабилизатор(ы).** Проводят количественное определение вносимого(ых) в препарат стабилизатора(ов) 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 менее 0,1 ЕЭ на 1 МЕ антитромбина III.

Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность» (не менее 50 МЕ антитромбина III на 1 кг массы животного; объем вводимого препарата не должен превышать 10 мл на 1 кг массы животного) или 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.** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С, если нет других указаний в нормативной документации.