

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

**Фактор свертывания
_крови VII человека**

ФС.3.3.2.0002.15
Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препараты фактора свертывания крови VII человека, полученные из плазмы крови человека для фракционирования.

Фактор свертывания крови VII человека представляет собой белковую фракцию плазмы крови человека, содержащую одноцепочечный гликопротеиновый фактор свертывания крови VII и небольшие количества активированной формы двухцепочечного производного фактора VIIa.

Препараты фактора свертывания крови VII человека могут содержать факторы свертывания II, IX, X, протеин C и протеин S, содержание которых определяют в готовом препарате. Препараты фактора свертывания крови VII человека не содержат консерванты и антибиотики.

ПРОИЗВОДСТВО

Для производства препаратов фактора свертывания крови VII 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 отсутствие возможности активации тромбинообразующих факторов свертывания крови.

Препарат может содержать стабилизаторы (альбумин, полисорбат, натрия хлорид, натрия цитрат, кальция хлорид, глицин, лизин, гепарин, антитромбин и др.). Активность фактора VII должна составлять не менее 2 МЕ на мг 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 «Имуноэлектрофорез в агаровом геле». Допустимо проведение испытания методом иммунодиффузии в геле в соответствии с ОФС «Имунодиффузия в геле». В результате испытания должны выявляться линии преципитации только с сывороткой против сывороточных белков крови человека.

Фактор VII. Подтверждают наличием активности фактора VII. Испытание проводят хромогенным или коагулометрическим методом. Определение проводят 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%. 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 отсутствовать. Определение проводят в соответствии с 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.

pH. 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 флакон или мл восстановленного раствора указывают в нормативной документации. Определение проводят подходящим методом в соответствии с ОФС «Определение белка».

Гепарин (для препаратов, содержащих гепарин). Не более 0,5 МЕ на 1 МЕ фактора свертывания крови VII. Определение проводят хромогенным методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

Тромбин. Должен отсутствовать. Определение проводят коагулометрическим методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови» (тест на отсутствие тромбина).

Активированные факторы свертывания крови. Для каждого из разведений(1:10, 1:100) время свертывания должно составлять не менее 150 С. Определение проводят коагулометрическим методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

Активность фактора свертывания крови VII человека. Не менее 15 МЕ на мл восстановленного препарата. Определение проводят хромогенным методом или коагулометрическим методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

Специфическая активность Должна составлять не менее 2 МЕ на мг белка (при отсутствии стабилизаторов белковой природы).

Специфическую активность препарата рассчитывают по формуле:

$$\text{Специфическая активность} = \frac{\text{Активность фактора свертывания крови VII}}{\text{Содержание белка}}$$

специфическая активность = активность фактора свертывания крови VII / содержание белка

Активность фактора свертывания крови II. Активность фактора свертывания крови II в расчете на флакон или мл восстановленного раствора указывают в нормативной документации. Определение проводят хромогенным или коагулометрическим методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

Активность фактора свертывания крови IX. Активность фактора свертывания крови IX в расчете на флакон или мл восстановленного раствора указывают в нормативной документации. Определение проводят коагулометрическим методом в соответствии с ОФС «Определение активности факторов свертывания крови».

Примечание

Для испытаний готовят восстановленный раствор препарата (методику восстановления указывают в нормативной документации производителя). При наличии в препарате гепарина его нейтрализуют добавлением протамина сульфата из расчета 10 мкг протамина сульфата на 1 МЕ гепарина.

Активность фактора свертывания крови X. Активность фактора свертывания крови X в расчете на флакон или мл восстановленного раствора указывают в нормативной документации. 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) 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 апиrogenным или содержать бактериальные эндотоксины в количестве не более 0,1 ЕЭ на 1 МЕ фактора свертывания крови VII.

Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность» (не менее 30 МЕ фактора свертывания крови VII 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».

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