

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

---

**Фактор Виллебранда**

**ФС.3.3.2.0005.15**

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 1 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 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 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.** 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».

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