**Цепэгинтерферон альфа-2b раствор ФС**

**для подкожного введения Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат «Цепэгинтерферон альфа-2b раствор для подкожного введения», представляющий собой пегилированный интерферон - конъюгат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b (ИНФ альфа-2b) с монометоксиполиэтиленгликолем (ПЭГ) с молекулярной массой 20 кДа. Действующим началом препарата является интерферон альфа - 2b - белок, полученный методом рекомбинантной ДНК. Продуцентом интерферона альфа - 2b является генетически модифицированный штамм бактерии *Escherichia coli.*

Препарат обладает противовирусной активностью, обусловленнной способностью ИНФ альфа-2b подавлять транскрипцию вирусного генома и блокировать синтез вирусных белков в клетке.

ПЭГ пролонгирует действие ИНФ альфа-2b за счет увеличения периода полувыведения из организма, стабилизирует его концентрацию в крови и снижает его токсичность.

Содержание пегилированного интерферона альфа - 2b в 1 мл препарата составляет 200 мкг.

Препарат предназначен для комплексного лечения геапатита С.

В состав препарата входят вспомогательные вещества.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство препарата «Цепэгинтерферон альфа-2b раствор для подкожного введения» основано на использовании субстанции пегилированного ИНФ альфа-2b. Субстанция должна отвечать требованиям ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты», ОФС «Лекарственные средства, полученные методами рекомбинантных ДНК».

Все стадии производства препарата должны осуществляться в условиях соблюдения надлежащих требований организации производства и контроля качества биологических лекарственных средств.

Технологический процесс производства препарата «Цепэгинтерферон альфа-2b раствор для подкожного введения» состоит из трех стадий:

* приготовление раствора вспомогательных веществ;
* введение субстанции пегилированного ИНФ альфа-2b в подготовленный раствор вспомогательных веществ;
* стерилизующая фильтрация и розлив готового препарата.

Вспомогательные вещества, в количестве необходимом для производства серии препарата и перемешивают до полного растворения. В полученном растворе контролируют количественное содержание метионина, после чего проводят стерилизующую фильтрацию.

В готовый и простерилиизованный раствор вспомогательных веществ вводят рассчитанный объем субстанции пегилированного ИНФ альфа-2b и после перемешивания определяют количествееное содержание белка и метионина.

Полученный полуфабрикат подвергают стерилизующей фильтрации и передают на стадию розлива.

ИСПЫТАНИЕ

**Описание.** Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. Определение проводят визуально.

**Подлинность.** Должен обладать противовирусной активностью. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать основному пику на хроматограмме раствора стандартного образца (СО). Подлинность определяют двумя методами:

1. Биологическим - по способности препарата подавлять цитопатическое действие вируса на культуре клеток в соответствии с разделом «Специфическая активность».

2. Обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) по разделу «Чистота».

**Прозрачность.** Должен быть прозрачным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность.** Должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном оттенков Y6 жидкости. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей».

**рН.** От 4,0 до 6,0. Определение проводят потенциометрическим методом, в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Механические включения.** Видимые включения должны соответствовать требованиям, указанным в ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах». Испытание проводят визуально в соответствии с методикой, указанной в ОФС.

Невидимые включения должны соответствовать требованиям, указанным в ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах». Определение проводят в соответствии с разделом «Метод микроскопии», указанной ОФС.

**Чистота.** Содержание пегилированного ИНФ альфа-2b - не менее 95,0 %; любой единичной неидентифицированной примеси - не более 4,0 %; сумма примесей - не более 5,0 %.

Определение проводят методом ОФ ВЭЖХ в соответствии с ОФС «Общие принципы анализа цитокинов и интерферонов методом ВЭЖХ» или другой валидированной методикой, указанной в нормативной документации. Для испытания используют препарат без разведения.

**Извлекаемый объем.** Не менее номинального. Определение проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения». Перед испытанием шприцы выдерживают при комнатной температуре в течение 20 мин. Массу извлекаемого препарата (*М0*) в мг вычисляют по формуле:

$Μ\_{0}=Μ\_{1}-Μ\_{2}$,

где:

$Μ\_{1}$ - масса шприца с препаратом, в мг;

$Μ\_{2}$ - масса шприца после извлечения препарата, в мг

Для вычисления извлекаемого объема измеряют плотность препарата (*d*) мг/см3 в соответствии с ОФС «Плотность», метод 1. Расчет извлекаемого объема (*X*) в мл ведут по формуле:

$Χ=\frac{Μ\_{0}}{d}$,

где:

*d* - плотность препарата, в мг/см3;

*М0* - масса препарата, в мг

**Стерильность.** Должен быть стерильным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность» методом прямого посева или мембранной фильтрации. Препарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием. Для испытания используют препарат без пробоподготовки.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 20 ЕЭ/мг. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины».

**Аномальная токсичность.** Должен быть нетоксичным. Испытание проводят на 5 белых мышах, в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Испытуемый препарат вводят каждому животному в дозе 1,0 мл. Период наблюдения за животными составляет 48 ч.

**Общий белок.** От 170 до 230 мкг/мл. Определение проводят методом ОФ ВЭЖХ по разделу «Чистота». Условия проведения анализа (пробоподготовка, тип колонки, состав подвижной фазы, вид элюирования, способ детектирования, учёт и интерпретация результатов) должны быть указаны в нормативной документации.

**Специфическая активность.** От 6000000 до 18000000 МЕ/мл. Испытание проводят биологическим методом - по способности препарата подавлять цитопатическое действие вируса на культуре клеток, в соответствии с ОФС «Биологические методы испытания препаратов интерферона с использованием культур клеток» или другой валидированной методикой указанной в нормативной документации.

**Количественное определение метионина.** От 0,14 до 0,22 мг/мл. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение маннита (маннитола) в биологических лекарственных препаратах» или в соответствии с ОФС «Общие принципы анализа цитокинов и интерферонов методом ВЭЖХ». Условия проведения анализа (пробоподготовка, тип колонки, состав подвижной фазы, вид элюирования, способ детектирования, учёт и интерпретация результатов) должны быть указаны в нормативной документации.

**Количественное определение маннита.** От 49,02 до 59,92 мг/мл. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Общие принципы анализа цитокинов и интерферонов методом ВЭЖХ». Условия проведения анализа (пробоподготовка, тип колонки, состав подвижной фазы, вид элюирования, способ детектирования, учёт и интерпретация результатов) должны быть указаны в нормативной документации.

**Упаковка и маркировка.** В соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и ОФС «Лекарственные формы».

**Транспортирование и хранение.** В соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», и «Хранение лекарственных средств» при температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света месте. Замораживание не допускается.