СТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Интерферон альфа-2b + лоратадин, ФС**

**гель для местного и**

**наружного применения Вводится впервые**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на комбинированный препарат интерферон альфа-2*b* + лоратадин, гель для наружного и местного применения, представляющий собой интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2*b* типа (ИНФ *α*-2*b*) и лоратадин, смешанные с формообразующим индифферентным веществом.

В состав препарата входят вспомогательные вещества.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство препарата должно осуществляться в соответствии с требованиями ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты», ОФС «Лекарственные средства, полученные методами рекомбинантных ДНК», ОФС «Интерфероны» и ОФС «Мази».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Непрозрачная гелеобразная масса белого или белого с сероватым оттенком цвета со специфическим запахом. Определение проводится визуально.

**Подлинность.** Определяется по наличию ИНФ *α*-2*b* и лоратадина.

*ИНФ α-2b.* Должен представлять собой интерферон альфа-2*b*. Определение проводят методом нейтрализации противовирусной активности препарата анти альфа-интерфероновыми антителами в соответствии с ОФС «Биологические методы оценки подлинности и специфической активности лекарственных средств на основе интерферона альфа», раздел «Подлинность».

Испытание проводят при следующих условиях:

|  |  |
| --- | --- |
| культура клеток | *MDBK* (клетки почек быка) или другая, в соответствии с ОФС «Биологические методы оценки подлинности и специфической активности лекарственных средств на основе интерферона альфа» |
| индикаторный вирус | вирус везикулярного стоматита *VSV*, штамм «Индиана» |
| стандартный образец ИНФ *α*-2 *b* | 70 000 МЕ/мл  |
| нейтрализующие антитела | поликлональные анти альфа-интерфероновые |

Примечание

Приготовление испытуемого образца. Из серии отбирают 2 тубы, объединяют содержимое и из средней пробы препарата берут навеску 2,0 г. В делительную воронку вместимостью 150 мл помещают 68 мл воды для инъекций, в которой растворяют навеску препарата, прибавляют 30 мл эфира, интенсивно встряхивают в течение 10-15 мин. Смесь оставляют при комнатной температуре до разделения фаз. Для анализа отбирают аликвоту из нижнего слоя (первичное разведение интерферона в нижнем слое пробы составляет 1:50).

*Лоратадин (С22Н23ClN2O3)*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (СО) лоратадина. Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по разделу «Количественное определение».

**рН.** От 5,0 до 7,0. Испытание проводят потенциометрическим методом, в соответствии с ОФС «Ионометрия». Для испытания к 1 г препарата добавляют 20 мл воды и перемешивают.

**Размер частиц.** Не более 300 мкм. Испытание проводят методом оптической микроскопии в соответствии с методикой, указанной в ОФС «Мази» без расплавления и окрашивания основы.

**Стерильность.** Должен быть стерильным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность» методом прямого посева. Для испытания используют препарат без пробоподготовки.

**Специфическая активность.** Не менее 80 и не более 125 % от заявленной активности. Определение проводят биологическим методом - по способности препарата подавлять цитопатическое действие вируса на культуре клеток, в соответствии с ОФС «Биологические методы оценки подлинности и специфической активности лекарственных средств на основе интерферона альфа». Пробоподготовка и условия испытания указаны в разделе «Подлинность».

**Количественное определение.**

*Лоратадин (С22Н23ClN2O3)*. От 9,0 до 11,0 мг в 1 г препарата.

*Сорбиновая кислота (С6Н8О2)*. От 1,8 до 2,2 мг в 1 г препарата.

Определение лоратадина и сорбиновой кислоты проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии одновременно, в соответствии с ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Условия испытания.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор А - раствор В 34:66

*Раствор А* *(pH 2,5-3).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносят 0,5 г ортофосфорной кислоты и 0,8 г однозамещенного фосфата натрия, растворяют в 500 мл воды очищенной при перемешивании, и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор В*. Метанол для жидкостной хроматографии. Допускается корректировка состава подвижной фазы: количество минорного растворителя может быть отрегулировано для выполнения требований теста пригодности системы.

*Испытуемый раствор*. Около 0,5 г (точная навеска) испытуемого препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ПФ, суспендируют 15 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и встряхивают еще 5 мин. Полученный раствор центрифугируют при 1600 об/мин в течение 15 мин. Для испытания используют центрифугат.

*Раствор СО лоратадина.* Около 125 мг (точная навеска) СО лоратадина помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 200 мл ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор (0,5 мг/мл), в объеме 5 мл, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор СО сорбиновой кислоты.* Около 25 мг (точная навеска) СО сорбиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 200 мл ПФ, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор (0,1 мг/мл), в объеме 5 мл, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 5 мл раствора СО лоратадина с концентрацией 0,5 мг/мл и 5 мл раствора СО сорбиновой кислоты с концентрацией 0,1 мг/мл помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

Перед использованием все растворы для ВЭЖХ фильтруют через микрофильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют любым удобным способом.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 4,6 × 250 мм, октасилилсиликагель для хроматографии (С8), 10 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 246 нм |
| Объём пробы | 20 мкл |

Хроматографируют испытуемые и стандартные растворы.

Время удерживания пика лоратадина около 17,0 мин, время удерживания пика сорбиновой кислоты около 4,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца:

- *эффективность хроматографической колонки* для каждого из анализируемых веществ - не менее 4500 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* от средней площади пиков на хроматограммах растворов стандартных образцов должно быть не более 1,0 % (5 определений);

- *фактор асимметрии* для каждого из анализируемых веществ - не более 1,5.

Содержание лоратадина и сорбиновой кислоты в 1 г препарата в мг (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a∙5∙P∙50}{S\_{0}∙250∙25∙b}=\frac{S\_{1}∙a∙P}{S\_{0}∙25∙b}$$

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| где: |  |  |
| *S1* | **–** | площадь пика определяемого вещества на хроматограмме испытуемого раствора; |
| *S0* | **–** | площадь пика определяемого вещества на хроматограмме соответствующего стандартного раствора; |
| *a* | **–** | навеска стандартного образца определяемого вещества, мг; |
| *b* | **–** | навеска препарата, взятого для приготовления испытуемого раствора, г. |
| *P* | **–** | содержание определяемого вещества в стандартном образце в долях единицы |

**Масса содержимого упаковки.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

**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 ОФС «Хранение лекарственных средств» при температуре от 2 до 8 °С.