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

**Интерферон альфа-2*b*, ФС**

**капсулы Вводится впервые**

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

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат интерферон альфа-2b, капсулы, который представляет собой липосомальный интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b (ИНФ α-2b), синтезированный генетически модифицированными клетками бактерии *Escherichia coli*.

В состав препарата входят вспомогательные вещества.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство препарата основано на генно-инженерной технологии и должно осуществляться в соответствии с требованиями ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты», ОФС «Лекарственные средства, полученные методами рекомбинантных ДНК», ОФС «Интерфероны», ОФС «Капсулы» и с учетом особенностей липосомирования.

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Твердые желатиновые капсулы белого цвета. Содержимое капсул - белого или белого с желтоватым оттенком цвета кристаллический порошок, обладающий гигроскопичностью. Допускается небольшое комкование. Определение проводят визуально.

**Подлинность.** Должен представлять интерферон человека альфа-2*b* типа. Определение проводят методом нейтрализации противовирусной активности препарата анти альфа-интерфероновыми антителами в сравнении со СО, 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 | моноклональные анти альфа-интерфероновые |

Примечание

Приготовление испытуемого образца. В мерную колбу вместимостью 10 мл с помощью стеклянной воронки асептически переносят содержимое 10 капсул, добавляют 6 мл фосфатно-солевого буфера, перемешивают не менее 30 мин до однородного сосотяния и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 10 мл фосфатно-солевого буфера и перемешивают, добавляют 0,15 мл Тритон Х-100 и инкубируют в течение 30 мин при температуре 37 ºС. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора фосфатно-солевым буфером до метки и перемешивают. Из полученного раствора готовят десятикратное разведение на поддерживающей среде, что соответствует 1:500. Для испытания используют разведение 1:5000.

**Распадаемость**. Не более 30 мин. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**Однородность массы.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 8 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» по методике для биологических лекарственных препаратов.

**Микробиологическая чистота.** Должен соответствовать категории 6.3.Б. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Специфическая активность.** От 80 до 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». Условия испытания указаны в разделе «Подлинность».

**Степень включения интерферона в липосомы.** Не менее 50 % специфической активности. Испытание проводят путем сравнения величин специфической активности препарата и выделенной из него липосомальной фракции. Специфическую активность определяют по разделу «Специфическая активность». Липосомальную фракцию выделяют методом флотации с использованием градиента концентраций фиколла 400.

На дно центрифужной пробирки вместимостью 10 мл, с помощью пипетки вносят 1,5 мл стерильного раствора фиколла 26 %, добавляют 1,0 мл испытуемого препарата и осторожно перемешивают. Сверху последовательно наслаивают 2,0 мл раствора фиколла 15 % и 1,0 мл стерильного фосфатно-солевого буферного раствора (pH 7,0 ± 0,2). Пробирки с содержимым центрифугируют при 6000 об/мин в течение 30 мин. Липосомальная фракция должна сконцентрироваться между слоями фиколла с разной концентрацией (интерфазное кольцо). После окончания центрифугирования шприцем с длинной иглой отбирают водную фракцию выше и ниже липосомального слоя и переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл. В центрифужную пробирку добавляют 2 мл фосфатно-солевого буфера, герметично закрывают, встряхивают и переносят в колбу с липосомальным слоем. Промывку проводят аналогичным образом еще минимум дважды. Суммарный объем буфера, используемого для переноса липосом, не должен превышать 10 мл. В полученном растворе проводят разрушение липосом как указано в разделе «Подлинность». Для испытания используют раведение 1:5000.

Определяют противовирусную активность как указано в разделе «Специфическая активность».

Определяют среднее арифметическое трех значений специфической активности липосомальной фракции и вычисляют степень включения интерферона в липосомальную фракцию (Х) в % вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{А}{А\_{0}}∙100 \%$$

|  |  |
| --- | --- |
| где: |  |
| *А -* | среднее значение специфической активности липосомальной фракции в капсуле, МЕ; |
| *А0 -*  | среднее значение специфической активности препарата в капсуле, МЕ |

Примечания

Приготовление раствора фиколла 26 %. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 26,0 г фиколла, добавляют 60 мл воды очищенной. Колбу нагревают на водяной бане при перемешивании до полного растворения фиколла при температуре 30-35 °С. Объем раствора доводят тем же растворителем до метки. Полученный раствор стерилизуют, используя мембранные фильтры с размером пор 0,2 мкм.

Приготовление раствора фиколла 15 %. В колбу вместимостью 100 мл помещают 15,0 г фиколла, добавляют 60 мл воды очищенной. Колбу нагревают на водяной бане при перемешивании до полного растворения фиколла при температуре 30-35 °С. Объем раствора доводят тем же растворителем до метки. Полученный раствор стерилизуют, используя мембранные фильтры с размером пор 0,2 мкм.

**Содержание фосфолипидов.** От 30 до 50 мг/капсулу. Количественное определение фосфолипидов проводят ферментативным методом, используя подходящие готовые тест-наборы для ферментативного гидролиза фосфолипидов. Пригодность тест-набора должна быть подтверждена материалами по валидации. Испытания проводят согласно инструкции по применению тест-набора.

**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, в защищенном от света месте. Допускается транспортирование при температуре не выше 25 °С не более 30 дней.