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

**Интерферон альфа-2b, лиофилизат ФС**

**для приготовления суспензии**

**для приема внутрь Вводится впервые**

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

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат интерферон альфа-2b, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь, представляющий собой липосомальный интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b (ИНФ α-2b), синтезированный генетически модифицированными клетками бактерии *Escherichia coli* и подвергнутый лиофильному высушиванию.

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, получаемые методами рекомбинантных ДНК», ОФС «Интерфероны», ОФС «Лиофилизаты» и с учетом особенностей липосомирования.

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Порошок или пористая масса белого или желтоватого цвета, обладающие гигроскопичностью. Определение проводят визуально.

Восстановленный препарат. Белого или слегка желтоватого цвета гомогенная суспензия.

**Подлинность.** Должен представлять интерферон человека альфа-2*b* типа. Определение проводят методом нейтрализации противовирусной активности препарата анти альфа-интерфероновыми антителами в сравнении с 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. Во флакон с препаратом добавляют 1,0 мл ростовой питательной среды, после восстановления суспензии вносят 0,05 мл Тритон Х-100 и инкубируют в течение 30 мин при температуре 37 ºС.

**Время растворения.** Должна образоваться гомогенная суспензия в течение 5 мин при добавлении 2,0 мл воды и непрерывном встряхивании содержимого флакона.

**рН** (в восстановленной суспензии). От 6,5 до 7,5. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Размер частиц** (в восстановленной суспензии**).** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Суспензии» методом оптической микроскопии или методом лазерной дифракции.

**Однородность массы.** Определение проводят в соответствии с требованиями 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 5 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 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 липосомальную фракцию и определяют её противовирусную активность так же как в разделе «Специфическая активность».

Степень включения интерферона в липосомальную фракцию *(Х)* в % вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{А}{А\_{0}}∙100 \%$$

|  |  |
| --- | --- |
| где: |  |
| *А -* | специфическая активность липосомальной фракции в 1 препарата, МЕ; |
| *А0 -*  | специфическая активность в 1 препарата, 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.

Приготовление фосфатно-солевого буферного раствора. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 5,83 г натрия хлорида, 1,09 г натрия фосфата однозамещенного 2-водного, 6,45 г натрия фосфата двузамещенного 12-водного, добавляют 500 мл воды и растворяют. Доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Раствор хранят не более 7 дней при комнатной температуре. Раствор стерилизуют, используя мембранные фильтры с размером пор 0,2 мкм.

**Содержание фосфолипидов.** От 30 до 50 мг во флаконе. 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.