\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Бифидобактерии бифидум ФС**

**(лиофилизированные/сорбированные**

**лиофилизированные), cубстанция Взамен ВФС 42-3378-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на субстанцию бифидобактерий бифидум (лиофилизированных/сорбированных лиофилизированных). Субстанция представляет собой биомассу живых бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum*,лиофильно высушенную в среде культивирования с добавлением защитной среды, или лиофилизированную иммобилизованную биомассу живых бифидобактерий, очищенную от среды культивирования.

Субстанция предназначена для производства готовых форм бифидосодержащих препаратов, применяющихся для лечения **и профилактики различных кишечных инфекций и дисбактериозов у детей всех возрастных групп и взрослых.**

В состав субстанции входят вспомогательные вещества.

ПРОИЗВОДСТВО

Субстанцию бифидобактерий бифидум получают путем глубинного культивирования производственного штамма *B. bifidum* на оптимальной питательной среде с последующей лиофилизацией биомассы с добавлением защитной среды и/или вспомогательных веществ. При необходимости иммобилизации биомассы на сорбентах*,* субстанцию очищают от среды культивирования.

Производственные штаммы. Для производства субстанции используют штаммы бифидобактерий – *B. bifidum 1* или другие штаммы бифидобактерий аналогичного назначения. Штаммы бифидобактерий и сертифицированные тест-штаммы, против которых исследуют антагонистическую активность пробиотических культур, должны быть депонированы в национальных или международных коллекциях.

Кислотообразующая активность производственных штаммов бифидобактерий, определяемая методом кислотно-основного титрования в стандартных условиях, должна быть не ниже 100 оТ.

Показатель антагонистической активности производственных штаммов бифидобактерий определяют с помощью метода отсроченного антагонизма. Размер зон угнетения роста тест-штаммов должен быть не менее 15 мм.

Контроль качества производственных штаммов и тест-штаммов должен проводиться не реже одного раза в год, если в нормативной документации нет других указаний.

Штаммы, используемые в процессе производства, должны соответствовать требованиям ОФС «Пробиотики». Испытания проводят согласно ОФС «Производственные пробиотические штаммы и штаммы для контроля пробиотиков», ОФС «Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*», ОФС «Определение специфической активности пробиотиков» и ОФС «Микробиологическая чистота».

Субстанция должна производиться в соответствии с требованиями [правил надлежащей производственной практики](http://docs.cntd.ru/document/499029882), контроля качества биотехнологических лекарственных препаратов и в соответствии с ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты», ОФС «Пробиотики», ОФС «Бифидосодержащие пробиотики» и ОФС «Фармацевтические субстанции».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Порошок со слабым кисломолочным запахом, от белого до светло-бежевого цвета с вкраплениями желтого или бежевого цвета.

Для субстанции бифидобактерий, иммобилизованных на активированном угле или другом сорбенте, препарат представляет собой порошок со слабым кисломолочным запахом от светло-серого до темно-серого цвета с частицами угля или другого сорбента.

Определение проводят органолептическим методом.

**Подлинность.** Подтверждается микроскопическим и бактериологическим методами (раздел «Специфическая активность») в соответствии с ОФС «Бифидосодержащие пробиотики» и ОФС «Производственные пробиотические штаммы и штаммы для контроля пробиотиков».

*Микроскопический метод*.В мазках, окрашенных по Граму, должны присутствовать бифидобактерии - грамположительные палочки длиной от 4,0 до 5,0 мкм с утолщением на одном или двух концах, или бифуркацией.

*Бактериологический метод.* Подтверждается специфической активностью в соответствии с разделом «Специфическая активность». Питательные среды и условия культивирования должны быть приведены в нормативной документации.

**Время диспергирования.** Не более 5 мин. При диспергировании 1 г субстанции в 50 мл очищенной воды при температуре (37±1) оС должна образовываться слабо опалесцирующая суспензия светло-серого цвета (для иммобилизованных форм должна образовываться мутная суспензия с осадком из частиц сорбента). Испытание проводят в соответствии с ОФС «Бифидосодержащие пробиотики» и ОФС «Порошки».

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 3,5 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

**Специфическая безвредность**. Должна быть безвредна для мышей при пероральном введении каждому животному 0,5 мл взвеси испытуемого образца. С этой целью 1 г субстанции разводят 3,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида при температуре (37±1) Сº до образования однородной суспензии. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*».

**Микробиологическая чистота.** Отсутствие микроорганизмов-контаминантов в 1 г субстанции. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота» (категория 5.2.Г табл.2, 9).

**Специфическая активность.** Испытания проводят бактериологическим и титриметрическим методами в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков».

*Бактериологический метод.* Общее количество жизнеспособных бифидобактерийв 1 г должно быть не менее 2,0 ∙ 109 КОЕ.

Определение количества живых бифидобактерий в 1 г субстанции проводят методом серийных разведений в полужидкой модифицированной печеночной среде Блаурокка с последующей инкубацией в адекватных условиях.

*Титриметрический метод.*Показатель активности кислотообразования должен быть не ниже 90 оТ. Определение проводят методом кислотно-основного титрования с использованием среды Блаурокка в стандартных условиях.

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

**Транспортирование и** **хранение.** При температуре от 2 до 8 °С в соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и ОФС «Хранение лекарственных средств».