МИНИСТЕРСТВО СТАТЬЯ

**Пробиотик бифидобактерий + ФС**

**лактобактерий поликомпонентный,**

**лиофилизат для приготовления**

**суспензии для приема внутрь**

**и местного применения Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат пробиотик бифидобактерий + лактобактерий поликомпонентный, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения.

Действующим веществом препарата является лиофилизированная биомасса живых антагонистически активных бактерий рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus.*

Активные компоненты препарата обладают взаимопотенциирующим действием. Одна доза препарата содержит живые бактерии штаммов: *L.plantarum 8P-А3 -* не менее 108*, L.acidophilus К3Ш24* – не менее 107 и *B.  Bifidum 1-* не менее 107*.*

ПРОИЗВОДСТВО

Производство препарата пробиотик бифидобактерий + лактобактерий поликомпонентный, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения, основано на культивировании производственных штаммов бактерий *B. bifidum 1*, *L.* *acidophilus К3Ш24* и *L. plantarum 8P-А3,* на оптимальных для каждого производственного штамма питательных средах с последующей лиофилизацией биомассы в среде культивирования. Основными этапами производства являются: получение бактериальной массы путем культивирования бактерий штаммов *B. bifidum 1*, *L.* *acidophilus К3Ш24* и*L. рlantarum 8P-А3* в ферментерах, добавление защитной среды высушивания и лиофильное высушивание бактериальной массы.

Производственные штаммы. Биологические и биохимические свойства *Bifidobacterium Bifidum 1*, *Lactobacillus* *acidophilus К3Ш24* и *Lactobacillus plantarum 8P-А3* должны соответствовать требованиям ОФС «Бифидосодержащие пробиотики», ОФС «Лактосодержащие пробиотики», 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». Пробиотические штаммы депонированы и хранятся:  *B. bifidum* 1(№ 900791) и *L.* *plantarum 8P-А3* (9000811)в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов (ГКПМ) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Россия; *L.* *acidophilus К3Ш24* (№ 42)в Государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры человека и животных (ГКНМ ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, Роспотребнадзора, Россия.

Регламентируемые тест-штаммы, используемые для проведения испытания по показателю «Антагонистическая активность», депонированы и хранятся в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов. (ГКПМ) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Россия.

Контроль качества производственных пробиотических штаммов и штаммов для контроля пробиотиков проводится не реже 1 раза в год.

Препарат должен производиться в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики и контроля качества биотехнологических лекарственных препаратов. Производственный процесс должен соответствовать требованиям, указанным в ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты», «Пробиотики».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Кристаллическая или пористая масса различных оттенков бежевого или светло-коричневого цвета со специфическим запахом. Определение проводят органолептически.

**Подлинность.** Определение проводится 2 методами: микроскопическим и бактериологическим.

*Микроскопический метод*. В мазках, окрашенных по Грамму, должны присутствовать:

- грамположительные полиморфные палочки с бифуркацией на одном или двух концах длиной 4-5 мкм, располагающиеся в виде скоплений или отдельных клеток характерных для бифидобактерий штамма *B. bifidum 1*

* грамположительные прямые бесспоровые палочки, располагающиеся поодиночке или в виде цепочек из 2-4 и более клеток характерные для лактобактерий штамма *L.* *acidophilus К3Ш24;*
* грамположительные прямые палочки длиной от 0,7 до 3,0 мкм, располагающиеся беспорядочными скоплениями или отдельными короткими цепочками, характерные для лактобактерий штамма *L. рlantarum 8P-А3.*

*Бактериологически*й. На поверхности селективных агаризованных сред, в анаэробных или аэробных условиях (в зависимости от вида микроорганизмов) должны образоваться колонии характерные для лакто- и бифидобактерий, входящих в состав препарата: *B. bifidum 1*, *L.* *acidophilus К3Ш24, L. рlantarum 8P-А3.*

**Время восстановления препарата.** В течение 5 мин. При добавлении во флакон с препаратом 0,9 % раствора натрия хлорида, из расчета 1 мл на одну дозу, должна образовываться гомогенная непрозрачная суспензия различных оттенков бежевого или светло–коричневого цвета. Определение проводят визуально.

**рН**. От 4,5 до 6,0. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС « Ионометрия». Во флакон с препаратом добавляют 0,9 % раствора натрия хлорида (рН 7,1±0,1), из расчета 1 мл на одну дозу и объединяют содержимое 7 флаконов.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 3,5 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» (по методике определения потери в массе при высушивании в биологических лекарственных препаратах).

**Специфическая безвредность**. Должен быть безвреден для мышей при пероральном введении каждому животному одной дозы в соответствии с ОФС «Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*» (раздел 1).

**Микробиологическая чистота.** В одной дозе препарата должны отсутствовать аэробные бактерии, дрожжевые и плесневые грибы. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота», раздел 11 (категория 5.3. А, табл.1).

**Специфическая активность.** Определение проводят по количеству живых бактерий в одной дозе (бактериологический метод)и активности кислотообразования (титриметрический метод) в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков».

*Бактериологический метод*. В одной дозе должно содержаться *L. plantarum 8P-А3 -* не менее 108*, L.acidophilus К3Ш24* – не менее 107 и *B. bifidum 1-* не менее 107*.* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков» (раздел 1, метод предельных разведений с последующим высевом:

-поверхностным способом на агаризованную среду МРС-4 для определения *L.plantarum 8P-А3*

*-*в стерильное обезжиренное молоко (пробирочный метод наиболее вероятных чисел) для определения *L.acidophilus К3Ш24*

- полужидкую модифицированную печеночную среду Блаурокка для определения *B. bifidum 1*.

*Титриметрический метод.* Показатель активности кислотообразования должен быть не ниже 200 ºТ. Определение проводят методом кислотно-основного титрования с использованием питательной среды МРС-1 в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков» (раздел 2).

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

**Транспортирование** и **хранение.** В соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и «Хранение лекарственных средств» и ОФС «Биологические лекарственные препараты» при температуре от 2 до 8 °С.