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

**Пробиотик бифидобактерий бифидум ФС**

**монокомпонентный**

**(лиофилизированный/сорбированный**

**лиофилизированный),**

**капсулы Взамен ВФС 42-3356-99**

 Настоящая фармакопейная статья распространяется на пробиотик бифидобактерий бифидум монокомпонентный (лиофилизированный/ сорбированный лиофилизированный), капсулы. Действующим веществом препарата является биомасса живых антагонистически активных лиофильно высушенных нативных или иммобилизованных бактерий *Bifidobacterium bifidum*.

Общее количество жизнеспособных бифидобактерийдолжно быть не менее 5,0 ∙107 КОЕ/капсула.

 ПРОИЗВОДСТВО

Производство лекарственного препарата пробиотика бифидобактерий бифидум монокомпонентного (лиофилизированного/сорбированного лиофилизированного) в капсулах основано на приготовлении массы для капсулирования, включающей субстанцию живых антагонистически активных бифидобактерий и вспомогательные вещества, с последующим капсулированием этой массы в капсулы требуемого размера; упаковки и маркировки готового препарата.

Субстанцию для препарата получают путем глубинного культивирования производственного штамма *B. bifidum* на оптимальной питательной среде с последующей лиофилизацией биомассы (с добавлением защитной среды). При необходимости иммобилизации биомассы на сорбентах, биомассу отделяют от среды культивирования.

Производственные штаммы. Для производства препарата используют штаммы бифидобактерий – *B. bifidum* 1, *B. bifidum* 791или другие штаммы бифидобактерий аналогичного назначения. Штаммы бифидобактерий и тест-штаммы, против которых исследуют антагонистическую активность пробиотических культур, должны быть депонированы в официальных коллекциях.

Контроль качества производственных штаммов и тест-штаммов должен проводиться не реже одного раза в год. Штаммы, используемые в процессе производства, должны соответствовать требованиям ОФС «Пробиотики» и ОФС «Бифидосодержащие 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».

Препарат пробиотика бифидобактерий бифидум монокомпонентный (лиофилизированный/сорбированный лиофилизированный) в капсулах должен производиться в соответствии с требованиями [правил надлежащей производственной практики](http://docs.cntd.ru/document/499029882) и контроля качества биотехнологических лекарственных препаратов и в соответствии с ОФС «Бифидосодержащие пробиотики», ОФС «Пробиотики», ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты» и ОФС «Капсулы».

 ИСПЫТАНИЯ

 **Описание.** Твердые желатиновыекапсулы цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул: порошок со слабым специфическим запахом разных оттенков желтого или беловато-серого цвета. Для субстанции биомассы бифидобактерий, иммобилизованной на активированном угле или другом сорбенте, содержимое капсул представляет собой порошок со слабым специфическим запахом от светло-серого до темно-серого цвета с частицами угля или другого сорбента. Определение проводят визуальным методом.

**Подлинность.** Подтверждается микроскопическим и бактериологическим методами.

*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 (в сорбированных препаратах - иммобилизованные на частицах сорбента), располагающиеся в виде отдельных клеток или скоплений.

*Бактериологический метод.* Отдельные колонии бифидобактерий при росте на модифицированной печеночной среде Блаурокка имеют форму мелких «гвоздей» белого цвета («зерен» белого цвета), образующих при встряхивании крошковатую массу (в соответствии с разделом «Специфическая активность»).

Испытания проводят в соответствии с ОФС «Производственные пробиотические штаммы и штаммы для контроля пробиотиков» и ОФС «Бифидосодержащие пробиотики».

**Распадаемость.** Не более 20 мин. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». При добавлении к одной капсуле 50 мл воды очищенной при стандартных условиях определения капсула должна распадаться с образованием рыхлой массы разных оттенков бежевого или серого цвета (в случае иммобилизованной субстанции - должна образовываться рыхлая масса разных оттенков бежевого или серого цвета с частицами сорбента).

**рН.** От 5,5 до 6,5.Подготовку проб проводят, суспендируя препарат в соответствующем растворителе в стандартных условиях в зависимости от компонентного состава лекарственного препарата. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия» и ОФС «Пробиотики».

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

**Однородность массы.** От 170 до 250 мг.Испытания проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм» методом случайной выборки 20 капсул. Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать ± 10,0 %, за исключением двух капсул, в которых допускается отклонение не более ± 20,0 %.

 **Специфическая безвредность**. Должен быть безвредным при пероральном введении мышам одной человеческой дозы испытуемого препарата в соответствии с ОФС «Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*».

**Микробиологическая чистота.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота» (категория 5.3. Б табл.1 **Примечания к таблице 1 и 2, п.3**).

**Специфическая активность.** Определение проводят по количеству жизнеспособных бифидобактерий в одной капсуле (бактериологический метод)и активности кислотообразования (метод кислотно-основного титрования).

*Бактериологический метод.* Общее количество жизнеспособных бифидобактерийдолжно быть не менее 5,0 ∙107 КОЕ/капсула.

Определение количества живых бифидобактерий в 1 капсуле проводят методом предельных разведений с последующим высевом на полужидкую модифицированную печеночную среду Блаурокка и инкубацией в адекватных условиях в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков» (раздел 1) и ОФС «Бифидосодержащие пробиотики».

*Метод кислотно-основного титрования.* Показатель активности кислотообразования должен быть не ниже 90 оТ. Определение проводят по титруемой кислотности при культивировании бифидобактерий в полужидкой модифицированной печеночной среде Блаурокка в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков» (раздел 2) и ОФС «Бифидосодержащие пробиотики».

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

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