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

**Пробиотик бифидобактерий бифидум ФС**

**монокомпонентный (лиофилизированный/**

**сорбированный лиофилизированный),**

**порошок Взамен ФС 42-3132-95**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на пробиотик бифидобактерий бифидум монокомпонентный (лиофилизированный/ сорбированный лиофилизированный), порошок (для приема внутрь/для приема внутрь и местного применения). Действующим веществом препарата является биомасса живых антагонистически активных лиофильно высушенных нативных или иммобилизованных на сорбенте бактерий *Bifidobacterium bifidum*.

Общее количество жизнеспособных бифидобактерий должно быть не менее 5,0 ∙107 КОЕ/пакет.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство лекарственного препарата пробиотика бифидобактерий бифидум монокомпонентного (лиофилизированного/сорбированного лиофилизированного) в форме порошка является биотехнологическим производством полного цикла, основанным на культивировании 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. Порошок получают путём смешения биомассы бифидобактерий бифидум со вспомогательными веществами.

Производственные штаммы. Для производства препарата используют штаммы бифидобактерий – *B. bifidum 1* или 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), порошок, 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» и ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты».

ИСПЫТАНИЯ

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

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

Испытания проводят органолептическим 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, 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».

**Время восстановления препарата.** Не более 20 мин. При добавлении к содержимому одного пакета 100 мл очищенной воды и перемешивании при (20 ± 2) оС должна образовываться слабо опалесцирующая суспензия беловатого или сероватого цвета (в случае иммобилизованной субстанции должна образовываться мутная суспензия с частицами сорбента). Испытание проводят визуально в соответствии с требованиями ОФС «Пробиотики» и ОФС «Бифидосодержащие пробиотики».

**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 5,0 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» (методика определения потери в массе при высушивании в иммунобиологических лекарственных препаратах) и ОФС «Пробиотики».

**Однородность массы.** От 765 до 935 мг.Испытания проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм» методом случайной выборки 20 пакетов. Отклонение массы содержимого каждого пакета от средней массы не должно превышать ± 7,5 %, за исключением двух пакетов, в которых допускается отклонение не более ± 15,0 %.

**Специфическая безвредность**. Должен быть безвредным при пероральном введении белым 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.А, табл.1).

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

*Бактериологический метод.* Общее количество жизнеспособных бифидобактерийдолжно быть не менее5,0 ∙107 КОЕ/пакет.

Определение количества жизнеспособных бифидобактерий в одном пакете 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».