**Пробиотик бациллус цереус ФС**

**монокомпонентный, капсулы Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на пробиотик бациллус цереус монокомпонентный, капсулы, действующим веществом которого является лиофилизированная биомасса живых антагонистически активных бактерий *Bacillus cereus.*

Количество жизнеспособных бацилл в одной капсуле должно быть не менее 109 КОЕ*.*

Препарат содержит вспомогательные вещества*.*

**Препарат предназначен для лечения острой и хронической диареи различного генеза, колитов и энтероколитов, профилактики и лечения дисбактериозов кишечника, в том числе развившихся в результате антибиотико-, химио- или радиотерапии.**

ПРОИЗВОДСТВО

Производство лекарственного препарата споровых бактерий бациллус цереус в капсулах является биотехнологическим производством и основано на культивировании производственного штамма *B. cereus* на оптимальной питательной среде; лиофилизации полученной биомассы; приготовлении массы для капсулирования с последующим капсулированием этой массы; упаковки и маркировки готового препарата.

Производственный штамм. Для производства препарата пробиотика бациллус цереус в капсулах используют штамм *B. cereus IP 5832*, депонированный и хранящийся в коллекции Института им. Пастера (Франция). Тест-штаммы, используемые для проведения испытания по показателю «Антагонистическая активность», должны быть депонированы в официальных национальных или международных коллекциях.

Контроль качества производственного штамма и тест-штаммов проводится не реже одного раза в год.

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 должен производиться в соответствии с требованиями [правил надлежащей производственной практики](http://docs.cntd.ru/document/499029882) и контроля качества биотехнологических лекарственных препаратов. Производственный процесс и показатели качества пробиотического препарата бациллус цереус в капсулах должны соответствовать требованиям, указанным в ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты», ОФС «Пробиотики» и ОФС «Споровые пробиотики».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Твердые желатиновые капсулы матовые, белого или молочно-белого цвета, заполненные порошком от белого до желтого цвета со специфическим запахом. Определение проводят визуальным методом.

**Подлинность.** Испытания проводят микроскопическим и бактериологическимметодами.

*Микроскопический метод.* В мазках, окрашенных по Граму, должны присутствовать грамположительные cпороносные палочки с овальной эндоспорой в центре клетки, отдельные или сгруппированные в короткие цепочки.

*Бактериологический метод.* При культивировании на соево-казеиновом агаре (или других аналогичных специальных средах) через 24 ч штамм образует колонии белого цвета, широкие, закруглённые, плоские, хлопьеобразные, диаметром около 2 мм.

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

**Распадаемость.** Не более 15 мин (в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты с использованием дисков). Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**рН.** От 6,0 до 7,5.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 153 до 187 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 для мышей при пероральном введении каждому животному одной капсулы в соответствии с ОФС «Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*» (раздел 1).

**Микробиологическая чистота.** Требования должны соответствоватьОФС «Микробиологическая чистота» (категория 5.3. Б Примечание табл.1).

**Специфическая активность.** Определение проводят по количеству жизнеспособных бактерий в одной капсуле (бактериологический метод)и антагонистической активности (метод отсроченного антагонизма).

*Бактериологический метод.* Количество жизнеспособных бактерий *B. cereus* IP 5832 должно бытьне менее 109 КОЕ в одной капсуле. Испытание проводят губинным чашечным методом в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков».

А*нтагонистическую активность* по отношению к штаммам патогенных и условно-патогенных микроорганизмов определяют методом отсроченного антагонизма на среде Гаузе № 2 (или иной питательной среде аналогичного качества), выражая в миллиметрах зоны задержки роста тест-штаммов. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков».

**Устойчивость к антибиотикам.** Препарат должен быть устойчив к окситетрациклину, хлортетрациклину, хлорамфениколу, тетрациклину (30 мкг); чувствителен к стрептомицину (зона задержки роста не менее 17 мм, 10 мкг) и пенициллину (зона задержки роста не менее 30 мм, 10 мкг). Испытание проводят диск-диффузионным методом с использованием дисков с антибиотиками, зарегистрированных и разрешенных к применению в практике здравоохранения Российской Федерации.

Содержимое 3-х капсул суспендируют в 90 мл стерильной очищенной воды (из расчета 30 мл на одну капсулу), перемешивают и засевают по 3-5 капель суспензии на поверхность чашек Петри диаметром 15 см с 40 мл соево-казеинового агара (или иной питательной среды аналогичного качества), равномерно распределяя суспензию шпателем по всей поверхности агара до полного впитывания. Не менее чем через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды стерильно наносят диски с антибиотиками. Диски должны равномерно контактировать с поверхностью агара. Непосредственно после аппликации дисков чашки Петри помещают в термостат и инкубируют при температуре (36±1) °С . Через 24 ч инкубации вокруг дисков с окситетрациклином, хлортетрациклином, хлорамфениколом и тетрациклином должен наблюдаться равномерный рост культуры *Bacillus cereus* IP5832, вокруг диска со стрептомицином – зона задержки роста не менее 17 мм, вокруг диска с пенициллином – зона задержки роста не менее 30 мм.

**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 не выше 25 °С в сухом, защищённом от света месте (если нет других указаний в нормативной документации) в соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», ОФС «Хранение лекарственных средств» и ОФС «Биологические лекарственные препараты».