**Пробиотик бифидобактерий + ФС**

**лактобактерий поликомпонентный,**

**капсулы Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат пробиотик бифидобактерий + лактобактерий поликомпонентный, капсулы.

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

Активные компоненты препарата обладают взаимопотенциирующим действием. Одна капсула 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*.*

В состав препарата входят вспомогательные вещества.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство препарата пробиотик бифидобактерий + лактобактерий поликомпонентный, капсулы, основано на приготовлении массы для капсулирования, состоящей из субстанции лиофилизированной культуры бифидо- и лактобактерий, а также вспомогательных веществ, с последующим капсулированием этой массы в капсулы № 2.

Основными этапами производства являются: получение посевного материала; получение бактериальной массы путем глубинного культивирования бактерий штаммов *B. bifidum 1*, *L.* *acidophilus К3Ш24* и*L. рlantarum 8P-А3* в ферментерах; добавление компонентов защитной среды; лиофильное высушивание бактериальной массы; приготовление капсулируемой массы из лиофилизированных бифидо- и лактобактерий и вспомогательных веществ; капсулирование и обеспыливание капсул № 2.

Производственные штаммы. Биологические и биохимические свойства штаммов *B. bifidum 1*, *L.* *acidophilus К3Ш24* и *L.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 должны быть депонированны и храниться: *B. bifidum* 1 и *L.* *plantarum 8P-А3* в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов. (ГКПМ) России,; *L.* *acidophilus К3Ш24* в Государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры человека и животных (ГКНМ) России.

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

Контроль качества производственных штаммов и тест-штаммов проводится не реже одного 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», ОФС «Пробиотики» и ОФС «Капсулы»

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Твердая желатиновая капсула, белого цвета, непрозрачная, цилиндрической формы с полусферическими концами, состоящая из двух частей (корпус и крышечка).

Содержимое капсулы – сухой порошок бежевого или беловато-серого цвета со специфическим запахом. Определение проводят органолептически.

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

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

*Бактериологический.* 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.*

**Распадаемость.** Не более 20 мин. Капсула распадается с образованием рыхлой массы различных оттенков бежевого или беловато-серого цвета с незначительным осадком и остатками оболочки капсулы на дне стакана. Определение проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**рН**. От 4,5 до 6.0. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия». Содержимое капсулы суспендируют в 0,9 % растворе натрия хлорида (рН 7,1± 0,1) из расчета 3 мл на одну капсулу.

**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).

**Однородность массы**. От 225 до 275 г. 18/20 капсул – не более 10 %, и 2/20 капсул – не более 20 %. Для анализа отбирают 20 капсул методом случайной выборки из разных упаковок и далее испытание проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**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**. В одной капсуле допускается не более 100 КОЕ аэробных бактерий. Бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе бактерии рода *Proteus*, гемолитические бактерии, *Staphylococcus aureus,* дрожжевые и плесневые грибы должны отсутствовать. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Бактериологический метод*. В одной капсуле (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 бактерий штаммов *L.plantarum 8P-А3* и *L.acidophilus К3Ш24* должен быть не ниже 230 ºТ, бактерий штамма *B. bifidum 1* - не ниже 100 оТ. Определение проводят методом кислотно-основного титрования с использованием полужидкой модифицированной печеночной среды Блаурокка, МРС-1 и обезжиренного стерильного молока (в зависимости от штамма бактерий) 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.** При температуре от 2 до 8 °С в соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и «Хранение лекарственных средств», ОФС «Капсулы» и ОФС «Биологические лекарственные препараты».