

Розробка методів контролю якості та дослідження пробіотичного препарату, призначеного для лікування і профілактики алергії та дисбактеріозу

К.Г.Жемерова, О.В.Дунай, О.Ю.Галкін, Л.Малдер, С.ван Хемерт

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції», лабораторія мікробіологічних досліджень, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут», кафедра промислової біотехнології Харків, Київ, Україна, Вінклав БВ, Амстердам, Нідерланди

Проведено стандартизацію та розроблено методи контролю якості пробіотичного препарату «Лактомун» (Екоłodжик ПАНДА) на основі штамів біфідо- та лактобактерій (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactococcus lactis* W58). Розроблена методика визначення загального числа пробіотичних бактерій забезпечує збіжність результатів при різних розведеннях препарату. Проведений аналіз трьох промислових серій препарату засвідчив їх високу якість — відповідність показникам специфікації. Розроблений препарат є стабільним упродовж 24 місяців.

Ключові слова: пробіотики, біфідо- та лактобактерії, алергія, дисбактеріоз, стандартизація.

ВСТУП

Алергічні захворювання займають значне місце в структурі дитячої захворюваності, причому їх поширеність неухильно зростає. Така ситуація обумовлює пошук нових, більш ефективних та безпечних засобів попередження алергічних станів та їх лікування. Згідно з гігієнічною гіпотезою, однією з провідних причин розвитку алергічних захворювань у дітей є порушення мікробіоценозу на ранніх етапах життя [1, 2]. Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) людини є найбільш важливим осередком мікробної експозиції. Нормофлора ШКТ бере участь у процесах травлення в людському організмі, його захисті від захворювань, а також формуванні імунної системи і підтримці її гомеостазу.

Пробіотики (пробіотичні препарати) являють собою живі мікроорганізми, які повинні бути присутніми в досить великій кількості, залишатися стабільними і життєздатними як при їх зберіганні, так і після введення в організм; повинні адаптуватися в організмі господаря та позитивно впливати на його здоров'я [3, 4]. Для вивчення можливостей пробіотиків у первинній профілактиці алергічних захворювань у дітей групи високого ризику були відібрані 3 штами (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52 і *Lactococcus lactis* W58) з 69 пробіотичних штамів [5] за такими властивостями, як їх резистентність до низького шлункового рН, панкреатичних харчових ферментів та солей жовчних кислот (для забезпечення їх виживання у верхніх відділах травного тракту) і такими характеристиками, як відсутність продукції D-лактату, здатність до самовідтворення і незмінні терміни зберігання. Відбір специфічних бактерій ґрунтувався головним чином на їх здатності пригнічувати в умовах *in vitro* продукування Тх₂-цитокінів і стимулювати продукування інтерлейкіну-10 мононуклеарними клітинами периферичної крові [6, 7]. На основі трьох відібраних штамів розроблено препарат «Лактомун» (Екоłodжик ПАНДА), порошок для приготування оральної суспензії в саше, призначений для лікування та профілактики екземи, атопічного дерматиту, діатезу, кропивниці, харчової алергії, розладів шлунково-кишкового тракту у вагітних жінок та немовлят [8-10].

Метою дослідження була стандартизація та дослідження пробіотичного препарату «Лактомун» (Екоłodжик ПАНДА), призначеного для лікування й профілактики алергії та дисбактеріозу у вагітних жінок та немовлят.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження був медичний імунобіологічний препарат «Лактомун» (Еко-лоджик ПАНДА), порошок для приготування оральної суспензії в саше, критерії його стандартизації згідно з Державною Фармакопеєю України (ДФУ), вид. 1, доп. 2, стаття «Порошки і гранули для приготування оральних розчинів і суспензій», та ГСТУ 42-01-02 «Аналітична нормативна документація медичних імунобіологічних препаратів. Зміст, порядок розробки, узгодження, затвердження і внесення змін».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обґрунтування специфікації препарату. Враховуючи вимоги керівних документів [11, 12], а також загальноприйняті підходи до стандартизації та контролю якості пробіотичних препаратів [13-17], нами були обрані наступні параметри стандартизації (показники якості): опис, ідентифікація, загальне число пробіотичних клітин, маса вмісту саше, мікробіологічна чистота. Контролювання однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту є неможливим з огляду на те, що для всіх пробіотичних препаратів встановлюється лише нижня границя вмісту пробіотичних мікроорганізмів. При випуску препарату кількість пробіотичних клітин в одиниці лікарської форми може перевищувати нижній граничний рівень на порядок й навіть більше. Єдиною вимогою в такому випадку є відповідність встановленим критеріям вмісту пробіотичних бактерій на момент закінчення терміну придатності препарату.

Розробка методів контролю якості препарату. За зовнішнім виглядом препарат являє собою порошок від білого до бежевого кольору; допускається наявність крапель червоного кольору.

Маса вмісту саше. Зважують наповнений пакетик, вміст висипають і повторно зважують. Зважують із точністю до 0,1 г. З різниці мас обчислюють вміст порошку в грамах. В якості результату приймають середнє значення з 6 замірів. Маса вмісту саше має бути не менше 3,0 г.

Ідентифікацію запропоновано проводити шляхом виявлення лакто- та біфідобактерій у препараті. Відібрати характерні колонії, що виростили при проведенні тесту «Загальне число пробіотичних клітин», і приготувати з них мікроскопічні препарати. Для приготуван-

ня мікроскопічного препарату мікробну масу від однієї колонії необхідно внести в краплю стерильного розчину 0,9% натрію хлориду на предметному склі та розподілити на поверхні скла тонким шаром. Висушити при кімнатній температурі, після чого фіксувати в полум'ї пальника; фіксований мазок фарбувати за Грамом. Для бактерій *Lactococcus lactis* встановлене наступне нормування: на середовищі Map Rogosa Sharp (MRS) колонії неправильної форми діаметром близько 1-2 мм з плоским нерівним краєм і яскраво вираженим виступаючим центром; ростуть за аеробних та анаеробних умов; у мікроскопічному препараті сферичні або овальні грампозитивні клітини поодинокі, в парах або коротких ланцюжках. Для бактерій *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* встановлене наступне нормування: на середовищі MRS колонії округлі з рівними краями, опуклі білі або молочні з рівномірним забарвленням; ростуть тільки в анаеробних умовах; у мікроскопічному препараті грампозитивні палички, дещо вигнуті, булавоподібні, зустрічаються розгалужені, розташування клітин поодинокі, парами, V-подібне, іноді палісадом або ланцюжками, фарбування часто нерівномірне.

Загальне число пробіотичних клітин запропоновано визначати загальноприйнятим методом із власними модифікаціями. Для підготовки зразків 10 г препарату поміщають в стерильну мірну посудину, доводять об'єм до 100 мл фосфатним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0) та ретельно перемішують (зразок 1 — розведення 1:10). За аналогічною процедурою шляхом розведення готують зразки 2 — 8 із розведенням 1:10² — 1:10⁸ відповідно. Для випробування використовують сухе живильне середовище MRS агар (Oxoid, Велика Британія). Середовище готують відповідно до рекомендацій виробника.

Випробування проводять наступним чином. По 1 мл кожного із зразків 6, 7 та 8 висівають двошаровим методом на дві чашки Петрі із живильним середовищем: 1 мл зразка вносять у пробірку з розплавленим середовищем, перемішують вміст пробірки і переносять у чашку Петрі. Швидким погойдуванням чашки Петрі рівномірно розподіляють верхній шар живильного середовища. Після застигання середовища поміщають чашки в анаеростат. Чашки Петрі інкубують за аеробних та анаеробних умов при температурі 35-37°C впродовж 48-96 год. По закінченні періоду інкубації підраховують число колоній на чашках Петрі, що проходили інкубацію за анаеробних умов. Для розрахунку загального числа анаеробних (пробіотичних) клі-

тин використовують чашки (що відповідають одному розведенню препарату), на яких спостерігається ріст від 30 до 300 колоній. Розрахунок загального числа анаеробних (пробіотичних) клітин проводять за формулою:

$$N = \frac{N_1 + N_2}{2} \times D,$$

де N – загальне число анаеробних (пробіотичних) клітин; N₁ – число колоній на першій чашці; N₂ – число колоній на другій чашці; 2 – число чашок, що відповідають одному розведенню; D – показник розведення.

Загальне число анаеробних (пробіотичних) клітин у препараті повинно бути не менше 1*10⁹ КУО/г.

Розробку методики випробування на мікробіологічну чистоту проводили відповідно до вимог Європейської Фармакопеї (ЄФ), 6 видання (2.6.12, 2.6.13, 2.6.31) [18], що також відповідає вимогам ЄФ, 7 видання [19], та Доповненню 4 до Державної Фармакопеї України [20]. Для розробки та перевірки придатності методики використовували наступні штами тест-мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* ATCC 6633; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Salmonella* var. *typhimurium* 55;

Candida albicans ATCC 10231; *Aspergillus niger* ATCC 16404.

При висіванні на живильні середовища із розведення препарату 1:10 у фосфатному буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 препарат володів антимікробною дією по відношенню до тест-мікроорганізмів *B.subtilis* ATCC 6633 (на соєво-казеїновому агарі), *P.aeruginosa* ATCC 9027 (на соєво-казеїновому агарі), *S.aureus* ATCC 6538 (на соєво-казеїновому агарі та соєво-казеїновому бульйоні) і не володів антимікробною дією по відношенню до тест-мікроорганізмів *E.coli* ATCC 25922 (на соєво-казеїновому бульйоні), *C.albicans* ATCC 10231 та *A.niger* ATCC 16404 (на соєво-казеїновому агарі та Сабуро-декстрозному агарі з антибіотиком). При висіванні в розведенні 1:10 на соєво-казеїновий бульйон препарат володів антимікробною дією по відношенню до *S. var. typhimurium* 55.

У процесі розробки методики було проведено вивчення можливості нейтралізації антимікробної дії препарату по відношенню до бактерій на соєво-казеїновому агарі при використанні методу прямого висівання. Для нейтралізації антимікробної дії використовували неспецифічні інактиватори полісорбат-80, лецитин, гістидин, які додавали до розчинника

ТАБЛИЦЯ 1

Результати вивчення можливості нейтралізації антимікробної дії препарату на соєво-казеїновому агарі

Розведення	Розчинник	Середнє число КУО на чашках Петрі				
		<i>B.cereus</i> ATCC 10702	<i>S.aureus</i> ATCC 6538	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C.albicans</i> ATCC 10231	<i>A.niger</i> ATCC 16404
Соєво-казеїновий агар						
1:10	ФБР з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0	0	0	0	57	47
1:50		0	0	0	Не проводили	
1:100		0	0	0	Не проводили	
Контроль		52	137	80	68	52
1:10	НР, з 30 г/л полісорбату-80, 3 г/л лецитину	0	0	0	79	62
1:50		0	0	0	Не проводили	
1:100		0	0	0	Не проводили	
Контроль		39	118	118	86	71
1:10	НР, з 50 г/л полісорбату-80, 5 г/л лецитину	0	0	0	44	52
1:50		0	0	0	Не проводили	
1:100		0	0	0	Не проводили	
Контроль		43	75	113	56	63
Соєво-казеїновий агар, який містить 50 г/л полісорбату-80 та 5 г/л лецитину						
1:10	НР, з 50 г/л полісорбату-80, 5 г/л лецитину	0	0	0	Не проводили	
1:50		0	0	0	Не проводили	
1:100		0	0	0	Не проводили	
Контроль		69	82	96	Не проводили	

ТАБЛИЦЯ 2

Результати визначення показників якості препарату

Показник	Нормативне значення показника	Результати випробувань для серій		
		11E0303	12E0229	12E0264
Опис	Порошок від білого до бежевого кольору; допускається наявність вкраплень червоного кольору.	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація <i>Lactococcus lactis</i>	На середовищі MRS колонії неправильної форми діаметром близько 1-2 мм з плоским нерівним краєм і яскраво вираженим виступаючим центром; ростуть за аеробних та анаеробних умов; у мікроскопічному препараті сферичні або овальні Г ⁺ клітини поодинокі, в парах або коротких ланцюжках.	Відповідає	Відповідає	Відповідає
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>	На середовищі MRS колонії округлі з рівними краями, опуклі білі або молочні з рівномірним забарвленням; ростуть тільки в анаеробних умовах; у мікроскопічному препараті Г ⁺ палички, дещо вигнуті, булавоподібні, зустрічаються розгалужені, розташування клітин поодинокі, парами, V-подібне, іноді палисадом або ланцюжками, фарбування часто нерівномірне	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Загальне число пробіотичних клітин	Не менше $1,0 \times 10^9$ КУО/г	$3,0 \times 10^9$ КУО/г	$2,4 \times 10^9$ КУО/г	$1,8 \times 10^9$ КУО/г
Маса вмісту саше	Не менше 3,0 г	3,0 г	3,1 г	3,0 г
Мікробіологічна чистота	Загальне число ТАМС, не більше 10^3 КУО/г	10 КУО/г	20 КУО/г	20 КУО/г
	Загальне число ТУМС, не більше 10^2 КУО/г	10 КУО/г	10 КУО/г	10 КУО/г
	Не допускається наявність <i>S.aureus</i> в 1 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Не допускається наявність <i>E.coli</i> в 1 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Не допускається наявність <i>Salmonella</i> в 10 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає

та живильного середовища, та метод розведення. Як розчинники для підготовки зразка використовували фосфатний буферний розчин (ФБР) з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 та нейтралізуючі рідини (НР), які відрізнялися за концентрацією полісорбату-80 та лецитину.

При вивченні можливості нейтралізації антимікробної дії випробувані зразки препарату готували за допомогою стерильного розчинника і додавали до зразка суспензію монокультури одного з тест-мікроорганізмів: *B.subtilis* ATCC 6633, *S.aureus* ATCC 6538, *P.aeruginosa* ATCC 9027, таким чином, щоб 1 мл інокульованого зразка містив близько 100 КУО тест-мікроорганізму. У контрольному досліді таку ж кількість суспензії монокультури мікроорганізму додавали до стерильного розчинника. По 1 мл від кожного інокульованого зразка (дослідного та контрольного) висівали на 2 чашки Петрі із соєво-казеїновим агаром. Проводили інкубацію посівів при температурі від 30°C до 35°C протягом не більше 3 діб та підраховували число колоній, які виростили на живильному середовищі.

Проведені дослідження (табл. 1) показали, що застосування наведених в ДФУ неспецифічних інактиваторів не дає можливості повністю

нейтралізувати антимікробну дію препарату в розведеннях, які є коректними при випробуванні методом прямого висівання. Оскільки препарат містить як діючу речовину життєздатні мікроорганізми, використання методу мембранної фільтрації для випробування мікробіологічної чистоти не є коректним.

Відповідно до вимог розділу 4-5-3 загальної статті 2.6.12 ЄФ, 6 вид., при неможливості підібрати методику випробування на загальне число життєздатних мікроорганізмів, яка б повністю відповідала встановленим критеріям придатності, необхідно використовувати для випробування методику, яка забезпечує найбільш ефективну нейтралізацію антимікробної дії та отримання достовірних результатів аналізу.

У зв'язку із цим для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) запропоновано використання як розчинника нейтралізуючу рідину за оригінальним прописом. Запропоновано використання розведення 1:100, яке забезпечує часткову нейтралізацію антимікробної дії, та отримання достовірних результатів підрахунку числа життєздатних клітин (межа виявлення методики складає 50). Збільшення розведення не є коректним, так як при використанні розведення 1:200, при

ТАБЛИЦЯ 3

Результати дослідження стабільності пробіотичного препарату

Серія	Загальне число пробіотичних клітин у препараті після зберігання, Ч10 ⁹ КУО/г						
	0 міс.	1 міс.	3 міс.	6 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.
0803	1,28	1,30	1,36	1,30	1,33	1,29	1,15
0901	1,48	1,51	1,63	1,70	1,74	1,71	1,65
0902	1,27	1,30	1,30	1,32	1,43	1,32	1,25

Примітка: зразки зберігали в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

проведенні контролю препарату, що містить максимально припустиме число мікроорганізмів — 1000, на кожній чашці буде спостерігатися ріст не більш ніж 5 колоній, що значно збільшує ризик отримання як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів випробування. Наведені в табл. 1 результати також підтверджують, що методика, яку включено в проект АНД, є специфічною, тобто забезпечує відсутність росту анаеробних мікроорганізмів, які входять до складу препарату, в умовах випробування на мікробіологічну чистоту. З метою уніфікації методів випробування мікробіологічної чистоти препарату за різними показниками при визначенні ТУМС та випробуванні на наявність *E.coli* та *S.aureus* нами запропоновано використовувати той самий розчинник, що і при визначенні ТАМС, — нейтралізуючу рідину.

З огляду на те, що препарат містить як діючу речовину життєздатні мікроорганізми, для проведення випробування на загальне число грибів рекомендовано використовувати Сабуро-декстрозний агар з антибіотиком.

Перевірку придатності методики визначення загального числа грибів (ТУМС) і методики випробування на окремі види мікроорганізмів проведено відповідно до вимог ЄФ, 6 вид. (2.6.12, 2.6.13), на трьох зразках препарату (результати не наведені).

Нормування мікробіологічної чистоти препарату встановлено відповідно до вимог розділу 5.1.4 ЄФ, 6 вид., як для неводних лікарських засобів для перорального застосування. Зважаючи на перелік показників, за якими проводять контроль мікробіологічної чистоти при виробництві препарату, та рекомендації загальної статті 5.1.4 ЄФ, 6 вид., було розширено перелік показників якості, за якими буде проводитись випробування на окремі види мікроорганізмів. У препараті допускається загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10³ КУО/г; загальне число дріжджових та плісєневих грибів (ТУМС) не більше 10² КУО/г; не

допускається наявність *Staphylococcus aureus* в 1 г; не допускається наявність *Escherichia coli* в 1 г; не допускається наявність бактерій родини *Salmonella* в 10 г.

Контроль якості та вивчення стабільності препарату. Дослідження трьох промислових серій препарату проводили відповідно до розробленої АНД (табл. 2). Стабільність препарату вивчалася на трьох дослідно-промислових серіях препарату за показниками загальне число пробіотичних клітин (табл. 3) та ідентифікація (всі зразки витримали випробування).

ВИСНОВКИ

1. Проведено стандартизацію та розроблено методи контролю якості пробіотичного препарату «Лактомун» (Еколоджик ПАНДА) на основі штамів біфідо- та лактобактерій (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactococcus lactis* W58).

2. Розроблена методика визначення загального числа пробіотичних бактерій передбачає використання спеціального живильного середовища та інкубації посівів в анаеробних умовах, що забезпечує хороший ріст пробіотичних клітин та відсутність стороннього росту аеробної мікрофлори. Відсутність стороннього росту аеробної мікрофлори забезпечується також за рахунок використання великих розведень препарату — від 1:10⁶ до 1:10⁸ при максимально припустимому загальному числі аеробних мікроорганізмів (ТАМС) — 10³ КУО/г й загальному числі дріжджових та плісєневих грибів (ТУМС) не більше 10² КУО/г. Методика забезпечує збіжність результатів підрахунку загального числа пробіотичних клітин у зразках препарату «Лактомун» (Еколоджик ПАНДА) при різних розведеннях зразка, що свідчить про придатність методики.

3. Проведений аналіз трьох промислових серій препарату засвідчив їх високу якість — відповідність показникам специфікації. Розроблений препарат є стабільним упродовж 24 міс. після виготовлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. — 1989. — Vol. 299. — P. 1259-1260.
2. Niers L., Martijn R., Rijkers G. et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study) // *Allergy*. — 2009. — Vol. 64 (9). — P. 1349-1358.
3. Gibson G.R., Robefroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept prebiotics // *J. Nutr.* — 1995. — Vol. 125. — P. 1401-1412.
4. Смирнов В.В., Коваленко Н.К., Подгорский В.С. и др. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов // *Мікробіол. журнал*. — 2002. — Т.64, №4. — С. 62-80.
5. Timmerman H.M., Niers L.E., Hidwan B.U. et al. Design of a multispecies probiotic mixture to prevent infectious complications in critically ill patients // *Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 26. — P. 450-459.
6. Niers L.E., Timmerman H.M., Hijkers G.T. et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines // *Clin. Exp. Allergy*. — 2005. — Vol. 35. — P. 1481-1489.
7. Niers L.E., Hoekstra M.O., Timmerman H.M. et al. Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 149. — P. 344-352.
8. Van Hemert S., Niers L., Rijkers G. Probiotics and the prevention of allergy // *Focus on Dietary fibres & Pre/probiotics*. — 2010. — Vol. 21 (2). — P. 32-34.
9. Знаменская Т.К., Коломийченко Т.В. Исследования эффективности пробиотика «Лактомун» Экологик ПАНДА у новорожденных с дисбиозом и проявлениями аллергических реакций от матерей с герпесвирусной инфекцией // *Перинатология и педиатрия*. — 2010. — №3 (43). — С. 21-24.
10. Годованець Ю.Д., Юрків О.І., Агафонова Л.В. Досвід використання препарату «Лактомун» (Екологик ПАНДА) у новонароджених дітей // *Перинатология и педиатрия*. — 2011. — №2 (46). — С. 24-29.
11. Державна Фармакопея України. Вид. 1. Доп. 2 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — Х.: ПІРЕГ, 2008. — 620 с.
12. ГСТУ 42-01-02 «Аналітична нормативна документація медичних імунобіологічних препаратів. Зміст, порядок розробки, узгодження, затвердження і внесення змін». — К., МОЗ України, 2002. — 28 с.
13. Шевелева М. А. Получение и стандартизация нового пробиотика «Хилафор»: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — М., 2010. — 20 с.
14. Сорокина Ю.В. Разработка технологии и стандартизация лекарственных форм препарата на основе метаболитов лактобактерий: Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Пермь, 2009. — 22 с.
15. Калюжная О.С. Разработка состава и технологии суппозиторий с пробиотиками: Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Х., 2010. — 20 с.
16. Козловська Г.В., Скибіцький В.Г., Ушкалов В.О. та ін. Стандартизація досліджень при створенні пробіотиків // *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія «Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва»*. — 2011. — Вип. 167, частина 1. — С. 65-67.
17. Риженко С.А., Кременчуцький Г.М., Бредихіна М.О. та ін. Технологія одержання рідкого пробіотику з аерококів // *Annals of Mechnicov Institute*. — 2006. — №4. — С. 23-28.
18. European Pharmacopoeia, 6th Ed. — Strasburg, Council of Europe. — 2416 p.
19. European Pharmacopoeia, 7th Ed. — Strasburg, Council of Europe. — 3307 p.
20. Державна Фармакопея України. Видання 1. Доповнення 4 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — Х.: ПІРЕГ, 2011. — 540 с.

Е.Г.Жемерова, Е.В.Дунай, А.Ю.Галкин, Л.Малдер, С.ван Хемерт. Разработка методов контроля качества и исследования пробиотического препарата, предназначенного для лечения и профилактики аллергии и дисбактериоза. Харьков, Киев, Украина, Амстердам, Нидерланды.

Ключевые слова: пробиотики, бифидо- и лактобактерии, аллергия, дисбактериоз, стандартизация.

Проведена стандартизация и разработаны методы контроля качества пробиотического препарата «Лактомун» (Экологик ПАНДА) на основе штаммов бифидо- и лактобактерий (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactococcus lactis* W58). Разработанная методика определения общего числа пробиотических бактерий обеспечивает схожесть результатов при различных разведениях препарата. Проведенный анализ трех промышленных серий препарата показал их высокое качество — соответствие показателям спецификации. Разработанный препарат является стабильным в течение 24 месяцев.

E.G.Zhemerova, E.V.Dunay, A.Yu.Galkin, L.Mulder, S.van Hemert. Development of quality control methods and research of probiotic preparation for the treatment and prevention of allergy and dysbiosis. Kharkiv, Kyiv, Ukraine. Amsterdam, The Netherlands.

Key words: probiotics, bifido- and lactobacteria, allergies, dysbiosis, standardization.

Standardization and methods of quality control of probiotic preparation «Lactomun» (Ecologic PANDA) based on strains of bifido- and lactobacteria (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactococcus lactis* W58) has been conducted. Developed method of determination of the total number of probiotic bacteria provides convergence of results at various dilutions of the preparation. The analysis of three industrial product lots has shown their high quality — appropriate to specification. Developed preparation is stable for 24 months.

Надійшла до редакції 04.08.2012 р.