

# PRODUCTA FERMENTATIONIS

RZ<sup>1</sup>:1468

## Produkty fermentace

*Synonymum.* Producta ab fermentatione

*Článek se vztahuje na nepřímé genové produkty získané fermentací. Netýká se:*

- lékopisných článků vakcín pro humánní nebo veterinární použití;*
- produktů odvozených z kontinuálních buněčných linií humánního nebo zvířecího původu;*
- přímých genových produktů získaných transkripcí a translací z nukleové kyseliny na bílkovinu, ať jsou či nejsou vystaveny posttranslační modifikaci;*
- produktů získaných semisynteticky z produktů fermentace a produktů získaných biokatalytickou transformací;*
- úplných živných koncentrátů nebo surových fermentačních produktů.*

*Tento článek uvádí obecné požadavky na vývoj a výrobu produktů fermentace. Tyto požadavky nejsou v každém článku bezpodmínečně úplné. Doplnující a dodatečné požadavky mohou být uvedeny u jednotlivých článků nebo vyžadovány oprávněnou autoritou.*

## DEFINICE

Pro účely tohoto článku se jako produkty fermentace chápou léčivé nebo pomocné látky vyráběné kontrolovanou fermentací jako nepřímé genové produkty. Jsou to primární nebo sekundární genové metabolity mikroorganismů, jako jsou bakterie, kvasinky, houby a mikroskopické řasy, ať jsou či nejsou modifikovány tradičními postupy nebo rekombinační DNA technologií. Tyto metabolity zahrnují vitaminy, aminokyseliny, antibiotika, alkaloidy a polysacharidy.

Mohou se získávat buď jednorázovou, nebo kontinuální fermentací, po níž následují postupy, jako jsou extrakce, koncentrace, purifikace a izolace.

## PRODUKCE

Produkce je založena na postupu, který byl validován a ukázal se jako vhodný. Rozsah validace závisí na kritické povaze případného postupného kroku.

---

<sup>1</sup> Text byl zezávacněn Výborem veřejného zdraví Rady Evropy v souladu s Úmluvou pro vypracování Evropského lékopisu rozhodnutím AP CH 18 1, s platností od 1. 4. 2018.

## CHARAKTERISTIKA PRODUKČNÍCH MIKROORGANISMŮ

Historie mikroorganismu použitého k produkci je dokumentována. Mikroorganismus je přiměřeně charakterizován. Charakteristika může obsahovat stanovení fenotypu mikroorganismu, makroskopické i mikroskopické metody a biochemické zkoušky, a je-li to vhodné, stanovení genotypu mikroorganismu a molekulární genetické zkoušky.

## POSTUPY POUŽÍVAJÍCÍ SYSTÉM JEDNOTNÉ INOKULACE

*Banka základních buněk* je homogenní suspenze nebo lyofilizát původních buněk rozplněných do jednotlivých obalů pro skladování. Musí být prokázána životaschopnost a produktivita buněk za vybraných podmínek skladování a jejich vhodnost pro zahájení uspokojivého produkčního procesu po skladování.

Kultivace banky základních buněk může být provedena systémem jednotné inokulace, který používá banku pracovních buněk.

*Banka pracovních buněk* je homogenní suspenze nebo lyofilizát buněčného materiálu pocházejícího z banky základních buněk, rozplněné ve stejných objemech do jednotlivých obalů pro skladování (např. v tekutém dusíku).

Produkce může být prováděna buď jednorázovou, nebo kontinuální kultivací a může být ukončena za definovaných podmínek.

Všechny nádoby buněčné banky jsou skladovány ve stejných podmínkách. Vyjmu-li se jednotlivé ampule, lahvičky nebo kapiláry s kulturou během skladování z buněčné banky, již se do ní nevrátí.

## POSTUPY UŽÍVAJÍCÍ FÁZOVÝ RŮST V BUNĚČNÝCH KULTURÁCH

K přípravě inokula ve vhodném médiu se použijí obsahy obalů banky pracovních buněk, je-li třeba po resuspendování. Ve vhodné růstové fázi se kultury použijí k zahájení fermentačního procesu po prekultivaci v prefermentoru, je-li třeba. Podmínky používané pro každý stupeň produkce jsou definovány a v každém produkčním cyklu se musí splnit.

## KONTROLA ZMĚN

Dojde-li k takové změně produkčního postupu, která způsobí významnou změnu v profilu nečistot produktu, validují se znovu kritické kroky spojené s touto změnou v profilu nečistot.

Provedla-li se významná změna v mikroorganismech použitých při produkci, která způsobí významnou změnu v profilu nečistot produktu, validují se znovu všechny kritické kroky produkčního postupu spojené s touto změnou, zejména průběh purifikace a izolace.

Revalidace také zahrnuje prokázání, že nové nečistoty přítomné v produktu jako výsledek této změny, jsou při zkušebním postupu náležitě kontrolovány. Je-li třeba, zavedou se dodatečné nebo alternativní zkoušky, které musí zahrnovat vhodné limity. Způsobí-li změna v postupu nebo v mikroorganismu vzestup hladiny již přítomné nečistoty, určí se přijatelnost takového vzestupu.

Při přemístění banky základních buněk se musí znovu validovat kritické kroky produkčního postupu v rozsahu nezbytném k prokázání, že nedošlo k nepříznivým změnám v jakosti a bezpečnosti produktu. Je-li do postupu zaveden modifikovaný nebo nový mikroorganismus, musí se věnovat zvláštní pozornost možným změnám v profilu nečistot produktu.

## SUROVINY

Suroviny použité k fermentaci a/nebo v následných postupech jsou ve vhodné kvalitě pro zamýšlené použití. Suroviny se zkouší, aby se zajistilo, že vyhovují předepsaným

požadavkům. Zvláštní pozornost je třeba věnovat hladinám volného histidinu v rybích peptonech, protože přítomnost volného histidinu může za určitých podmínek vést k tvorbě histaminu.

Hladiny mikrobiologické zátěže v živných půdách/médiích nebo v přívodu vzduchu pro zavzdušnění se sníží na tak nízkou úroveň, aby se zajistilo, že případná mikrobiologická kontaminace nebude mít nepříznivý účinek na jakost, čistotu a bezpečnost produktu. Složky, jako jsou živiny, prekurzory a substráty, se přidávají v průběhu fermentace asepticky.

## MEZIOPERAČNÍ KONTROLY

Mezioperační kontroly se provádějí k zajištění trvale stejných podmínek při fermentaci a při následných postupech a k zajištění jakosti izolovaného produktu. Zvláštní pozornost se musí věnovat zabezpečení, že při prováděných kontrolách se zjistí jakákoliv mikrobiální kontaminace, která by nepříznivě ovlivnila jakost, čistotu a bezpečnost produktu.

Podmínky produkce se mohou monitorovat odpovídajícími postupy vhodnými pro řízení a kontrolu:

- teploty;
- hodnoty pH;
- stupně zavzdušnění;
- stupně protřepávání;
- tlaku;

a sledování koncentrace požadovaného produktu.

## NÁSLEDNÉ POSTUPY

Na konci fermentace se produkční mikroorganismus inaktivuje nebo odstraní. Další postupy jsou určeny ke snížení obsahu reziduí pocházejících z kultivační živné půdy/média na přijatelnou úroveň a k zajištění toho, aby se požadovaný produkt získával ve stále stejné kvalitě.

Použité purifikační postupy (např. čištění aktivním uhlím, ultrafiltrace, extrakce rozpouštědly) musí prokazatelně snižovat na minimum nebo odstranit:

- rezidua z produkčního mikroorganismu, kultivační živné půdy/média, substrátů a prekurzorů;
- nežádoucí produkty transformace substrátů a prekurzorů.

Je-li třeba, provedou se vhodné zkoušky buď při mezioperačních kontrolách, nebo na izolovaném produktu fermentace.

## ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI, ZKOUŠKY NA ČISTOTU A STANOVENÍ OBSAHU

Požadavky, kterým produkt po dobu platnosti vyhovuje, jsou stejně jako specifické zkušební metody uvedeny v jednotlivých lékopisných člancích.